

JOANNA ŁADKOWSKA

**EFEKTYWNOŚĆ TERAPII WYSIĘKOWEJ POSTACI  
ZWYRODNIENIA PLAMKI ZWIĄZANEGO Z WIEKIEM  
A CZYNNIKI RYZYKA SERCOWO-NACZYNIOWEGO**

*Praca na stopień doktora nauk medycznych  
wykonana pod kierunkiem  
dr hab. n. med. Marka Szolkiewicza  
w Gdańskim Uniwersytecie Medycznym*

GDĄŃSK 2020

*Składam serdeczne podziękowania  
Panu dr hab. n. med. Markowi Szolkiewiczowi  
za życzliwość i okazaną pomoc, a przede wszystkim  
za wykazaną wyrozumiałość i cierpliwość.*

*Mojej rodzinie*

## SPIS TREŚCI

WYKAZ SKRÓTÓW STOSOWANYCH W PRACY .....	5
1. WSTĘP .....	9
1.1. ZWYRODNIENIE PLAMKI ZWIĄZANE Z WIEKIEM.....	9
1.1.1. Epidemiologia.....	9
1.1.2. Etiopatogeneza .....	10
1.1.3. Definicja, klasyfikacja i obraz kliniczny AMD.....	16
1.1.4. Diagnostyka AMD.....	19
1.1.5. Leczenie AMD .....	21
1.2. ZWIĄZKI AMD Z CHOROBYMI UKŁADU KRĄŻENIA .....	25
1.3. CZYNNIKI RYZYKA CHORÓB UKŁADU SERCOWO-NACZYNIOWEGO .....	29
1.4. EFEKTYWNOŚĆ TERAPII ANTY-VEGF.....	31
2. CEL PRACY.....	34
3. MATERIAŁ I METODYKA.....	35
3.1. BADANIE OKULISTYCZNE .....	37
3.2. OCENA CZYNNIKÓW RYZYKA CHORÓB UKŁADU SERCOWO-NACZYNIOWEGO.....	37
3.2.1. Wywiad .....	38
3.2.2. Badanie antropometryczne.....	38
3.2.3. Badania laboratoryjne .....	38
3.3. OCENA EFEKTYWNOŚCI TERAPII.....	39
3.4. METODY STATYSTYCZNE.....	39
4. WYNIKI BADAŃ .....	40
4.1. Wyniki badań czynnościowych pozwalających ocenić efekt kliniczny terapii anti-VEGF w oparciu o najlepszą skorygowaną ostrość widzenia (BCVA):.....	40
4.2. Wyniki badań morfologicznych oceniających zmiany grubości siatkówki (CRT) w dołku, grubości maksymalnej oraz średniej przy użyciu optycznej koherentnej tomografii:.....	45
4.2.1. Zmiany grubości siatkówki w dołku (CRT fovea).....	45
4.2.2. Zmiany maksymalnej grubości siatkówki (CRT max).....	50
4.2.3. Zmiany średniej grubości siatkówki (CRT mean) .....	54
4.3. Analiza statystyczna badanych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego w badanej populacji: .....	58
4.4. Analiza wpływu poszczególnych czynników ryzyka układu sercowo-naczyniowego na efektywność czynnościową i morfologiczną terapii anti-VEGF:.....	61
4.4.1. Płeć pacjenta.....	61
4.4.2. Wiek pacjenta.....	61
4.4.3. Nadciśnienie tętnicze .....	61

4.4.4. Cukrzyca .....	62
4.4.5. Otyłość .....	62
4.4.6. Palenie tytoniu.....	62
4.4.7. Hipercholesterolemia LDL.....	63
4.4.8. Dyslipidemia aterogenna.....	63
4.4.9. Przewlekła choroba nerek .....	63
4.4.10. Obciążenie rodzinne .....	64
4.5. Analiza potencjalnie addycyjnego wpływu czynników ryzyka układu sercowo-naczyniowego na efektywność czynnością i morfologiczną terapii anty-VEGF:.....	76
4.6. Analiza wpływu badanych czynników ryzyka układu sercowo-naczyniowego na efektywność czynnością i morfologiczną terapii anty-VEGF w zależności od podawanego leku: .....	77
5. DYSKUSJA .....	78
6. WNIOSKI .....	100
STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM.....	101
STRESZCZENIE W JĘZYKU ANGIELSKIM .....	104
PIŚMIENNICTWO.....	107
RYCINY .....	127

## WYKAZ SKRÓTÓW STOSOWANYCH W PRACY

A2E	N-retinylideno-N-retinyletanolamina
AGEs	końcowe produkty glikacji (z ang: <i>advanced glycation end products</i> )
AMD	zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (z ang: <i>age-related macular degeneration</i> )
ANCHOR	Anti-Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularisation in AMD – badanie rejestracyjne ranibizumabu
ApoB	apolipoproteina B
ApoE	apolipoproteina E
AREDS	Age-Related Eye Disease Study
ARIC	Atherosclerosis Risk in Communities Study
BDES	Beaver Dam Eye Study
BLamD	złogi podstawne warstwowe (z ang: <i>basal laminar deposits</i> )
BLinD	złogi podstawne liniowe (z ang: <i>basal linear deposits</i> )
BM	błona Brucha (z ang: <i>Bruch`s membrane</i> )
BMES	Blue Mountain Eye Study
BMI	wskaźnik masy ciała (z ang: <i>body mass index</i> )
BCVA	najlepsza skorygowana ostrość wzroku (z ang: <i>best corrected visual acuity</i> )
CARMS	Clinical Age-Related Maculopathy Staging System
CATT	Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatment Trials
CECs	dojrzałe komórki śródbłonna (z ang: <i>circulating endothelial cells</i> )
CFH	czynnik H układu dopełniacza (z ang: <i>complement factor H</i> )
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CNV	neowaskularyzacja naczyniówkowa (z ang: <i>choroidal neovascularisation</i> )

CRP	białko C-reaktywne (z ang: <i>C Reactive Protein</i> )
CRT	grubość siatkówki centralnej (z ang: <i>central retinal thickness</i> )
CSz	ciało szkliste
DCP	głęboki spłot włośniczkowy (z ang: <i>deep capillary plexus</i> )
ECM	macierz pozakomórkową (z ang: <i>extracellular matrix</i> )
EDCCS	Eye Disease Case – Control Study Group
eGFR	szacunkowa filtracja kłębuszkowa (z ang. <i>estimated glomerular filtration rate</i> )
EMA	European Medicines Agency
EPCs	komórki macierzyste dla komórek śródbłónka (z ang: <i>endothelial progenitor cells</i> )
ERK	extracellular signal-regulated kinase
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
FDA	amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (z ang: <i>Food and Drug Administration</i> )
FGF	czynnik wzrostu fibroblastów (z ang: <i>fibroblast growth factor</i> )
HARBOR	Study of Ranibizumab Administered Monthly or on an As-needed Basis in Patients With Subfoveal Neovascular Age related Macular Degeneration
HDL	lipoproteina wysokiej gęstości (z ang: <i>high density lipoprotein</i> )
HTRA1	Proteaza serynowa HTRA1 (z ang: <i>high-temperature requirement A serine peptidase</i> )
IGF	insulinopodobny czynnik wzrostu (z ang: <i>insulin-like growth factor</i> )
IL	Interleukina
IRF	płyn śródsiatkówkowy (z ang: <i>intraretinal fluid</i> )
LDL	lipoproteina niskiej gęstości (z ang: <i>low density lipoprotein</i> )
LEAD	Laser Intervention in Early Stages of Age-Related Macular Degeneration

LOX	receptor dla utlenowanych LDL (z ang: <i>receptor for oxidized low-density lipoprotein</i> )
MAC	kompleks atakujący błonę (z ang: <i>membrane attack complex</i> )
MAPK	kinazy MAP, kinazy aktywowane mitogenami (z ang: <i>mitogen-activated protein kinases</i> )
MARINA	Minimally Classic/Occult Trial of the Anti-VEGF Antibody Ranibizumab in the Treatment of Neovascular AMD
MMP	metaloproteinaza
MNV	neowaskularyzacja plamkowa (z ang: <i>macular neovascularization</i> )
MPSG	Macular Photocoagulation Study Group
OCT	optyczna koherentna tomografia (z ang: <i>optic coherent tomography</i> )
PChN	przewlekła choroba nerek
PCV	polipoidalna waskulopatia naczyńwkwowa (z ang: <i>polypoidal choroidal vasculopathy</i> )
PDGF	płytkopochodny czynnik wzrostu (z ang: <i>platelet-derived growth factor</i> )
PDS	system przedłużonego stosowania leków (z ang: <i>Port Delivery System with ranibizumab</i> )
PDT	terapia fotodynamiczna (z ang: <i>photodynamic therapy</i> )
PED	odłączenie nabłonka barwnikowego (z ang: <i>retinal pigment epithelial detachment</i> )
PEDF	czynnik wzrostu nabłonka barwnikowego (z ang: <i>pigment epithelium-derived factor</i> )
PIGF	łożyskowopochodny czynnik wzrostu (z ang: <i>placental growth factor</i> )
PrONTO	Prospective Optical Coherence Tomography (OCT) Imaging of Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration (AMD) Treated with intraocular Ranibizumab
PRN	pro re nata - schemat podawania leku w miarę potrzeby

RAP	proliferacja naczyńniakowata siatkówki (z ang: <i>retinal angiomatous proliferation</i> )
RPE	nabłonek barwnikowy siatkówki (z ang: <i>retinal pigment epithelium</i> )
RS	Rotterdam Study
RWD	real-world data
SANA	Systemic Avastin for Neovascular AMD
SCORE	Systematic Coronary Risk Evaluation
SDDs	druzenoidalne złogi podsiatkówkowe (z ang: <i>subretinal drusenoid deposits</i> )
SNP	polimorfizm pojedynczego nukleotydu (z ang. <i>single nucleotide polymorphism</i> )
SRF	płyn podsiatkówkowy (z ang: <i>subretinal fluid</i> )
STARS	Simplified Thea AMD Risk Assessment Scale
SUSTAIN	Study of Ranibizumab in Patients With Subfoveal Choroidal Neovascularization Secondary to Age-Related Macular Degeneration
TNF	czynnik martwicy guza (z ang: <i>tumor necrosis factor</i> )
T&E	sposób podawania leku, polegający na modyfikowaniu czasu pomiędzy poszczególnymi podaniami leku (z ang: <i>treat and extend</i> )
VEGF	śródbłonkowy czynnik wzrostu naczyń (z ang: <i>vascular endothelial growth factor</i> )
VEGFR	receptor dla VEGF
VIEW	VEGF Trap-Eye: Investigation of Efficacy and Safety in Wet AMD
VISION	VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization
VMT	trakcja plamkowa (z ang: <i>vitreomacular traction</i> )
WARMGS	Wisconsin Age-Related Maculopathy Grading System
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang: <i>World Health Organisation</i> )
WHR	stosunek obwodu talii do obwodu bioder (z ang: <i>waist-hip ratio</i> )



## 1. WSTĘP

### 1.1. ZWYRODNIENIE PLAMKI ZWIĄZANE Z WIEKIEM

#### 1.1.1. Epidemiologia

Według raportów Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), różnego stopnia zaburzenia widzenia występują u ponad 2 mld osób na świecie, w tym 285 mln to osoby niewidome i słabowidzące. Olbrzymia większość (82%) niewidomych to osoby po 50 roku życia. Najczęstszą przyczyną zaburzeń widzenia na świecie jest zaćma (51%), następnie jaskra (8%) oraz zwyrodnienie plamki żółtej związane z wiekiem (5%) [242,243]. Jednak w krajach wysoko rozwiniętych to właśnie zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (AMD; z ang: *age-related macular degeneration*) jest najczęstszą przyczyną znacznego pogorszenia widzenia, a dopiero w dalszej kolejności jaskra i retinopatia cukrzycowa [172].

Według danych z piśmiennictwa, jakakolwiek postać AMD dotyczy ponad 196 mln osób na całym świecie, a badania prognostyczne wskazują, że liczba ta wzrośnie do 288 mln w 2040 roku [167,241,243]. Częstość występowania AMD wzrasta z wiekiem [59,107,181]. Rozpowszechnienie wczesnej postaci choroby zwiększa się z 3,5% w populacji poniżej 59 roku życia, do około 18% w populacji powyżej 85 roku życia. Natomiast występowanie późnych stadiów tej choroby jest bliskie zeru u osób do 59 roku życia, ale wzrasta z wiekiem i w populacji osób powyżej 85 roku życia osiąga 9,8% [34]. Według niektórych badań, u osób powyżej 90 roku życia, późne stadia choroby można rozpoznać u nawet 20% populacji [181]. AMD występuje równie często u kobiet i mężczyzn. Nieco częściej u kobiet po 80 roku życia, ale jest to wynik przewagi kobiet w tym przedziale wiekowym [34,44,172,241]. Rozpowszechnienie wszystkich typów AMD jest największe u przedstawicieli rasy kaukaskiej, nieco mniejsze u Azjatów, najmniejsze natomiast u osób rasy czarnej. Postacie późne AMD występują niemal 2 razy rzadziej u osób pochodzenia afrykańskiego, niż europejskiego. [44,241]. Ustalenie dokładnej liczby chorych w Afryce, Ameryce Południowej i Azji jest jednak trudne,

ponieważ możliwości prowadzenia badań znacznych części populacji tych regionów są ograniczone, a odsetek nieoperowanej zaćmy, zwłaszcza u osób powyżej 80 roku życia, jest bardzo wysoki [44].

Wprowadzenie w 2006 roku terapii preparatami anty-VEGF (VEGF; z ang: *vascular endothelial growth factor*) do leczenia wysiękowej postaci AMD zmniejszyło odsetek osób ze znacznym pogorszeniem widzenia spowodowanym tą postacią choroby i to pomimo wzrastającej ogólnej liczby chorych [34]. Ta pozytywna tendencja dotyczy niestety jedynie krajów wysoko rozwiniętych, w których istnieją możliwości prowadzenia nowoczesnej diagnostyki i leczenia [241]. Według polskich danych epidemiologicznych, w naszym kraju na AMD choruje około 1.5 miliona osób i liczba ta stale rośnie. Wśród tej grupy, 130 tysięcy to pacjenci z wysiękową postacią tej choroby [163].

### **1.1.2. Etiopatogeneza**

AMD to choroba zewnętrznych warstw centralnej części siatkówki oraz naczyńówki, ściśle związana z procesami starzenia. Można odnieść jednak wrażenie, że proces starzenia się w tej lokalizacji poszedł o kilka kroków za daleko [5]. Według gerontologa Aubreya NJ de Greya, w starzejących się tkankach i komórkach można zdefiniować siedem kluczowych zjawisk, z których sześć zachodzi w zewnętrznych warstwach siatkówki i w efekcie prowadzi do rozwoju AMD.

Pierwszym zjawiskiem jest gromadzenie się złogów pozakomórkowych. Istnieją dwie formy złogów pozakomórkowych gromadzonych poza nabłonkiem barwnikowym (RPE; z ang: *retinal pigment epithelium*): złogi podstawne oraz druzy. Najwcześniejszą zmianą histopatologiczną w AMD jest gromadzenie się złogów podstawnych [112], złogów podstawnych warstwowych (BLamD; z ang: *basal laminar deposits*) oraz złogów podstawnych liniowych (BLinD; z ang: *basal linear deposits*). BLamD zbudowane są z białek błonowych i kolagenu, a zlokalizowane są pomiędzy komórkami RPE i jego błoną podstawną. RPE to nabłonek jednowarstwowy pełniący szereg niezmiernie

istotnych funkcji. Bierze udział w dostarczaniu składników odżywczych dla fotoreceptorów, usuwaniu ich zewnętrznych dysków i zbędnych produktów przemiany materii, tworzy zewnętrzną barierę krew-siatkówka, magazynuje witaminę A, produkuje czynniki wzrostu, w tym VEGF [5,13,35,180]. Uważa się, że wspomniane złogi pojawiają się około 40 roku życia, kumulują się z wiekiem [35], ale nie muszą prowadzić do zaburzeń widzenia w przebiegu AMD [112]. Natomiast złogi podstawne liniowe to błoniaste, pęcherzykowe materiały bogate w lipidy, występujące w wewnętrznej warstwie kolagenowej błony Brucha (bezkomórkowa błona znajdująca się pomiędzy RPE, a warstwą choriokapilar, pełniącą rolę molekularnego sita) [35,39]. Są one związane z ciężkością przebiegu AMD [13,201]. Drugą formą złogów pozakomórkowych są druzy. Druzy to znak rozpoznawczy AMD, opisane po raz pierwszy w 1854 roku przez Dondersa [40,113,246]. Są to zewnątrzkomórkowe złogi, odkładające się w między RPE, a wewnętrzną, kolagenową warstwą błony Brucha. Są mieszaniną resztek komórkowych, lipofuscyny, lipidów, lipoprotein i co najmniej 129 różnych białek pochodzących z komórek, macierzy pozakomórkowej oraz z surowicy, w tym apolipoprotein E i B, kilku rodzajów krystalin, białek związanych z procesem zapalnym, takich jak witronektyna, CFH, amyloid P, składniki dopełniacza C3, C5, C8, C9 i kompleks atakujący błonę (MAC; z ang: *membrane attack complex*) [5,13,35,37,93,159,182]. Druzy to materiał nie do końca przetworzony przez komórki RPE, który nie może przeniknąć przez błonę Brucha, a tym samym nie może być usunięty przez choriokapilary [13]. Druzogeneza to proces złożony trwający wiele lat, w którym odgrywają rolę predyspozycje genetyczne, wpływy środowiskowe oraz dysfunkcja RPE związana z wiekiem [159]. Ze względu na ich wielkość, druzy dzielimy na małe (o średnicy do 63 $\mu$ m), średnie (o średnicy 64-124 $\mu$ m) oraz duże (o średnicy powyżej 125 $\mu$ m) [35,112]. Najmniejsze, widoczne oftalmoskopowo druzy mają średnicę 25 $\mu$ m [35]. Ze względu na morfologię druzy dzielimy na twarde, miękkie, mieszane, uwapnione oraz druzy blaszki podstawnej [113]. Druzy twarde występują najczęściej [182]. Są to drobne (o średnicy mniejszej niż 63 $\mu$ m), ostro odgraniczone złogi, występujące w

centralnej, jak i obwodowej siatkówce [5]. Znajdujemy je w oczach pacjentów z AMD, ale też w zdrowych oczach osób starszych [5,13,35,112]. Badania pokazują, że tylko niecałe 3% pacjentów z izolowanymi druzami twardymi rozwija zaawansowane formy AMD [5]. Jednak duża liczba twardych druz w centrum siatkówki wiąże się z ryzykiem uszkodzenia komórek RPE i z powstaniem ognisk zaniku geograficznego [182]. Miękkie druzy są większe (do 350µm), widoczne jako okrągłe lub owalne obszary, często zlewające się ze sobą, o nieostrych granicach, występujące tylko w centralnej części siatkówki [5,13,35,40,113,182]. Liczne i zlewne druzy miękkie związane są z ryzykiem powstania zaawansowanych form AMD, zwłaszcza postaci wysiękowej [5,13,112]. Druzy uwapnione są wynikiem odkładania się soli wapnia zarówno w druzach miękkich, jak i twardych, są oznaką długiego czasu trwania choroby [182]. Druzy te widoczne są jako połyskliwe, żółtawe złogi o ostrych granicach [113]. Druzy kutikularne (dawniej - druzy blaszki podstawnej) występują już u młodszych pacjentów. Wyglądem i rozmiarami przypominają druzy twarde, ale posiadają również cechy druz miękkich: mogą samoistnie zanikać, czy współwystępować z błoną neowaskularną. Często są widoczne dopiero w badaniach dodatkowych: w angiografii fluoresceinowej charakterystyczny obraz „rozwieżdżonego nieba”, czy OCT – obraz „zębów piły” [8,63]. Druzy mieszane to łączne występowanie różnych typów druz. Omawiając druzy, należy również wspomnieć o druzenoidalnych złogach podsiatkówkowych (SDDs; z ang: *subretinal druzenoid deposits*), poprzednio nazywanych pseudodruzami, druzami rzekomymi lub druzami siateczki. Są to złogi materiału depozytowego zlokalizowanego pomiędzy RPE, a fotoreceptorami. Związane są z wysokim ryzykiem rozwoju neowaskularyzacji podsiatkówkowej. Występują częściej w górnej części plamki [39,40,63,113,206].

Kolejnym wymienianym przez gerontologa Aubreya NJ de Greya zjawiskiem występującym w starzejącym się organizmie, a typowym także dla AMD, jest zwiększenie sztywności tkanek. Zmiany w błonie Brucha, które następują z wiekiem, to przede wszystkim zwiększenie jej grubości i sztywności wynikające z akumulacji

produktów przemiany materii RPE (między innymi w postaci wspomnianych złogów). Zwiększa się też ilość nierozpuszczalnego kolagenu, odkładają się związki wapnia, estryfikowany cholesterol [13,29,35,200]. Zmiany te powodują zmniejszenie jej przepuszczalności, co skutkuje dalszym gromadzeniem się złogów pozakomórkowych [5,13,137].

Z wiekiem dochodzi również do gromadzenia się złogów wewnątrzkomórkowych. W siatkówce złogi odkładają się przede wszystkim wewnątrz komórek RPE. Głównym składnikiem wewnątrzkomórkowych złogów jest lipofuscyna, zwana również „barwnikiem starości”. Lipofuscyna zbudowana jest z lipidów (50%) i białek (44%) pochodzących ze sfagocytowanych zewnętrznych fragmentów fotoreceptorów [160]. Obecność lipofuscyny w komórkach RPE wykryć można już około 40 roku życia, a u osób powyżej 80 roku życia, lipofuscyna wypełnia 1/5 objętości komórki [5,35]. Komórki RPE obciążone lipofuscyną mają mniejszą aktywność fagocytarną w stosunku do zewnętrznych fragmentów fotoreceptorów [48]. Najbardziej toksycznym składnikiem lipofuscyny jest A2E (N-retinylideno-N-retinyletanolamina), która powstaje w cyklu wzrokowym [35,134,158,159]. Kiedy A2E powstanie w komórce RPE nie może już być z niej usunięta. A2E jest silnym generatorem wolnych rodników, powoduje hamowanie enzymu izomerohydrolazy, kluczowego enzymu cyklu wzrokowego oraz zaburza metabolizm cholesterolu, prowadząc do akumulacji cholesterolu wewnątrz komórek RPE [134,159]. Kolejną grupą związków, które odkładają się w komórkach RPE są końcowe produkty glikacji (AGEs; z ang: *advanced glycation end products*) [5]. Są odporne na działanie enzymów hydrolitycznych i w dużej części tworzą nierozpuszczalne agregaty [233]. Związki te gromadzą się przez całe życie i towarzyszą różnym chorobom związanym z wiekiem, takich jak choroba Alzheimera czy osteoporoza, chociaż niewątpliwie ich powstawanie jest najbardziej charakterystyczne dla cukrzycy [5]. Odkładają się w komórkach RPE, ale wykrywane są również w błonie Brucha, druzach, zewnątrzkomórkowej macierzy naczyń [5,13].

Niektóre AGEs (np. pentozydyny i karboksymetylizyny) wykrywane są w surowicy, a ich stężenie znacząco wzrasta u osób chorych z AMD [5].

Cechą starzejących się komórek jest także uszkodzenie mitochondriów. Związane jest ono z kumulacją A2E w błonach mitochondrialnych, zmniejszeniem się wydolności mitochondrialnego systemu naprawczego. Konsekwencją tych zdarzeń jest uwolnienie proapoptycznych białek [5,134]. Szczególne znaczenie mają też mutacje mitochondrialnego DNA zachodzące obficie między innymi wskutek nadprodukcji wolnych rodników. Powstaje błędne koło: zachodzące mutacje powodują dalsze uszkodzenie mitochondriów, co nasila produkcję wolnych rodników i prowadzi do dalszego uszkodzenia komórki [186].

Inną cechą starzejących się organizmów jest utrata komórek. W starzejącej się siatkówce zewnętrznej, uszkodzeniu i śmierci ulegają zarówno fotoreceptory, jak i komórki RPE [5]. Komórki te ulegają apoptozie w wyniku odkładania się w ich wnętrzach toksycznych produktów przemiany materii. Do utraty komórek dochodzi również z powodu zmniejszenia się przepływu krwi przez choriokapilary oraz upośledzenia transportu poprzez pogrubiałą błonę Brucha. W wyniku tych zmian pogarsza się odżywianie komórek zewnętrznych warstw siatkówki oraz obniża się zdolność do usuwania produktów przemiany materii komórek RPE i fotoreceptorów.

Zaburzeniu ulega również równowaga pomiędzy czynnikami pro i antyangiogennymi [252]. Angiogeneza, czyli proces tworzenia się nowych naczyń na podłożu naczyń już istniejących, wymaga obecności czynników proangiogennych, takich jak łożyskowy czynnik wzrostu (PIGF; z ang: *placenta growth factor*), czynnik wzrostu fibroblastów (FGF; z ang: *fibroblast growth factor*), angiopoetyna-1 i -2, płytkopochodny czynnik wzrostu (PDGF; z ang: *platelet-derived growth factor*) i wielu innych, chociaż wśród nich największą rolę odgrywa czynnik wzrostu śródbłónka naczyń (VEGF). Jest to rodzina czynników wzrostu naczyń, którą tworzą VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D oraz PIGF [20,195]. Substancje te działają za pośrednictwem receptorów tyrozynowych VEGFR-1 i VEGFR-2, znajdujących się na powierzchni komórek

śródbłonna [154,195]. W przypadku wysiękowej postaci AMD, czynniki proangiogenne wytwarzane są między innymi przez komórki RPE i fotoreceptory w odpowiedzi na hipoksję z towarzyszącym stanem zapalnym, stymulując powstawanie nowych naczyń naczyniówki lub siatkówki [13,20,115,136,184,238]. Angiogeneza jest hamowana przez interferon- $\alpha$ , angiostatynę, endostatynę oraz czynnik pochodzący z nabłonka barwnikowego (PEDF; z ang: *pigment epithelial-derived factor*) [20]. Nadmierna aktywacja czynników proangiogennych jest jednym z kluczowych elementów w patogenezie wysiękowej postaci AMD.

Opisane zmiany zachodzące w starzejącym się oku są podłożem wystąpienia choroby, ale dopiero skojarzenie wszystkich czynników, w tym genetycznych i środowiskowych, może wpłynąć na jej rozwój i decydować o jej dalszym przebiegu. Obecnie uważa się, że uwarunkowania genetyczne odgrywają ważną rolę w rozwoju AMD. Wyniki badań rodzeństwa, a w szczególności bliźniąt chorujących na AMD dowiodły, że czynniki genetyczne mogą odpowiadać za 46-71% ryzyka zachorowania [57,193,247]. W 1997 ogłoszono wyniki badań krewnych pierwszego stopnia pacjentów z jakąkolwiek postacią AMD. Z badań tych wynikało, że osoby spokrewnione są ponad dwukrotnie bardziej narażone na ryzyko zachorowania, w porównaniu z osobami bez historii rodzinnej AMD [191]. Ryzyko to jest największe u członków rodziny chorych na wysiękową postać AMD [97], a choroba może w tych przypadkach wystąpić w młodszym wieku [95]. Podłoże genetyczne choroby jest złożone. Liczba genów mogących mieć związek z AMD jest bardzo duża. W co najmniej 37 genach odkryto polimorfizmy modyfikujące podatność na wystąpienie AMD [218]. Jednym z najbardziej istotnych jest polimorfizm pojedynczego nukleotydu (SNP; z ang: *single nucleotide polymorphism*) w genie kodującym czynnik H układu dopełniacza (CFH; z ang: *complement factor H*) w lokalizacji 1q26 (zamiana jednego nukleotydu w genie kodującym czynnik H powoduje zmianę jego właściwości, a w konsekwencji obniżenie jego hamującego wpływu na kaskadę układu dopełniacza) [13,57,93,94,103,131,218]. Obecność niekorzystnego wariantu Y402H zwiększa ryzyko zachorowania na

jakąkolwiek postać AMD od 2 do 4 razy u heterozygot i od 4 do 7 razy u homozygot [15,218,222], zwiększa również ryzyko szybszej progresji choroby i gorszej reakcji na leczenie [128]. Rozmieszczenie nosicielstwa allelu Y402H nie jest jednakowe w populacji. Zdecydowanie szersze rozpowszechnienie wśród przedstawicieli rasy kaukaskiej może w części odpowiadać za częstsze występowanie AMD wśród osób tego pochodzenia [15,218]. Polimorfizmy genów zlokalizowanych na chromosomie 10 takich jak ARMS2 i HRTA1, kodujące białka o wielorakich i nie do końca poznanych funkcjach, uważane są za prawdopodobnie powiązane z występowaniem AMD [218]. Zmiany w genach kodujących białko HRT1 mogą prowadzić do zwiększenia uszkodzenia błony Brucha i w przypadku wysiękowej postaci AMD ułatwiać wzrost naczyń pod RPE [252]. Niewątpliwie ważną rolę w rozwoju i efektach terapii wysiękowej postaci AMD odgrywają polimorfizmy w genach kodujących czynnik VEGF i białka receptorowe dla tego czynnika. W badaniach prowadzonych przez Tepera *i wsp.* potwierdzono wpływ polimorfizmów A69S genu ARMS2 i Y402H genu kodującego CFH na zwiększenie ryzyka rozwoju wysiękowej postaci AMD również w populacji polskiej [221]. Pewne polimorfizmy tych genów znacznie podnoszą ryzyko zachorowania, zwłaszcza przy współistnieniu innych czynników ryzyka. Istnieją badania wykazujące ponad 5-krotnie częstsze występowanie wysiękowej postaci AMD u homozygot niekorzystnego genu HRTA1 i palących tytoń [15,213]. Warto też wspomnieć o istnieniu potencjalnie ochronnych polimorfizmów w genach kodujących między innymi czynnik B (CFB) układu dopełniacza, które zmniejszają ryzyko wystąpienia AMD [15,18].

### **1.1.3. Definicja, klasyfikacja i obraz kliniczny AMD**

AMD to choroba plamki, występująca po 50 roku życia i charakteryzująca się obecnością druz co najmniej średniej wielkości, nieprawidłowościami nabłonka barwnikowego pod postacią hipo- i hiperpigmentacji, pseudodruz, zaniku geograficznego, neowaskularyzacji plamkowej (pod- i śródsiatkówkowej), polipoidalnej waskulopatii naczyniówkowej lub tarczowatej blizny [23,112,223].



Klasyfikacja AMD opiera się na systemie WARMGS (z ang: *Wisconsin Age-Related Maculopathy Grading System*). Jest to bardzo precyzyjny system klasyfikowania zmian siatkówkowych na podstawie barwnych fotografii dna oka. Według tego szczegółowego systemu klasyfikacji, w ramach badania AREDS opracowano uproszczony, praktyczny podział AMD, który może być stosowany w codziennej praktyce (tabela 1) [1,23,112,223] oraz stworzono schematyczną skalę oceny progresji choroby w ciągu 5 lat (ocena obecności dużych druz i anomalii RPE w jednym lub obojgu oczach) [18,55].

Tabela 1: Klasyfikacja AMD wg AREDS

Grupa	Stopień zaawansowania	Rodzaj zmian
1	bez cech AMD	kilka małych, twardych druz (średnica do 63 $\mu\text{m}$ )
2	wczesne	liczne małe druzy (>15 druz), kilka średnich (64-125 $\mu\text{m}$ ), niewielkie nieprawidłowości RPE
3	umiarkowane	liczne średnie druzy lub przynajmniej 1 duża druza (>125 $\mu\text{m}$ ) lub zanik geograficzny poza dołkiem
4	zaawansowane	zanik geograficzny obejmujący dołek i/lub którakolwiek cecha neowaskularnego AMD

Trzy pierwsze stadia zwyrodnienia plamki wg AREDS oraz zanik geograficzny (jedna z form zaawansowanej postaci tej choroby) to AMD typu suchego. Drugą postacią zaawansowanej formy AMD jest postać wysiękowa (neowaskularna), która związana jest z obecnością neowaskularyzacji plamkowej oraz występujących wraz z nimi powikłań w postaci obrzęków, krwotoków lub blizny włóknistej [114]. Stanowi ona tylko 10 % przypadków AMD, ale ze względu na obraz kliniczny, szybką progresję i możliwości leczenia jest postacią szczególną.

Do niedawna klasyfikacja wysiękowej postaci AMD opierała się na typie neowaskularyzacji widocznej w angiografii fluoresceinowej: klasycznej, ukrytej, minimalnie klasycznej, dominująco klasycznej czy śródsiatkówkowej. Obecna, obowiązująca od 2019 roku klasyfikacja wysiękowej postaci AMD opiera się głównie na badaniu OCT [207]. Według niej wyróżniamy następujące typy neowaskularyzacji plamkowej (MNV; z ang: *macular neovascularization*):

typ 1 MNV – to neowaskularyzacja biorąca początek z krążenia naczyniówkowego; nieprawidłowe naczynia rosną pod nabłonkiem barwnikowym (w dawnej nomenklaturze określana była błoną ukrytą)

typ 2 MNV – to neowaskularyzacja, biorąca początek również z krążenia naczyniówkowego; nieprawidłowe naczynia rozrastają się w przestrzeni pomiędzy RPE, a warstwą fotoreceptorów (dawniej była określana błoną klasyczną)

typ mieszany MNV typ 1 i 2 – neowaskularyzacja biorąca początek z krążenia naczyniówkowego; nieprawidłowe naczynia rozrastają się zarówno pod RPE, jak i w przestrzeni pomiędzy RPE i fotoreceptorami (dawna nazwa to błona minimalnie lub dominująco klasyczna)

typ 3 MNV – neowaskularyzacja biorąca początek z krążenia siatkówkowego w głębokim splocie włóscinkowym (DCP; z ang: *deep capillary plexus*); nieprawidłowe naczynia rozrastają się w kierunku zewnętrznych warstw siatkówki (dawna nazwa to proliferacja naczyniakowata siatkówki – RAP z ang: *retinal angiomatous proliferation*)

polipoidalna waskulopatia naczyniówkowa (PCV; z ang: *polypoidal choroidal vasculopathy*) – jej istotą jest obecność rozgałęzionych, poszerzonych naczyń naczyniówki o polipoidalnych zakończeniach.

Neowaskularyzacja to powstawanie sieci nowych naczyń o nieprawidłowej budowie, zwiększonej przepuszczalności. Konsekwencją pojawienia się neowaskularyzacji jest obecność obrzęków (płyn pod i/lub śródsiatkówkowy), krwotoków (przede wszystkim pod i śródsiatkówkowych, ale też przedsiatkówkowych i do ciała szklanego). Tym zjawiskom towarzyszy gromadzenie się lipidów, włókienka oraz

komórek zapalnych w obszarze zaopatrywanym przez nieprawidłowe naczynia. Nieodłącznym elementem tworzenia się sieci naczyń jest również rozplem tkanki włóknistej, co w konsekwencji prowadzi do powstania blizny włóknisto-naczyniowej i w końcowym etapie skutkuje poważnym upośledzeniem widzenia [207].

Objawy kliniczne AMD to przede wszystkim spadek ostrości wzroku. Początkowo to wrażenie rozmazanego obrazu, plam (mroczków) w centralnym polu widzenia, zwłaszcza widocznych podczas czytania, metamorfopsji (wyginania się linii i zniekształcania konturów), zaburzenia poczucia kontrastu, zmniejszenie rozróżniania barw, zwiększenie wrażliwości na oślnienie. W miarę postępu choroby powstający mroczek staje się coraz bardziej intensywny i powiększając się powoduje stopniową utratę widzenia centralnego (ciemna plama w polu widzenia). Wszystkie te objawy początkowo powodują utrudnienia w czytaniu, rozpoznawaniu twarzy, oglądaniu TV, prowadzeniu samochodu, a w końcowym etapie choroby całkowicie te czynności uniemożliwiają.

#### **1.1.4. Diagnostyka AMD**

W diagnostyce AMD pierwszym historycznie, ale nadal podstawowym badaniem jest angiografia fluoresceinowa, która polega na wykorzystaniu fluorescencji fluoresceiny. Po jej dożylnym podaniu i pobudzeniu światłem o określonej długości fali wykonuje się serię zdjęć siatkówki, w których oceniamy intensywność fluorescencji oraz obecność przecieku, typowego dla wysiękowej postaci AMD. W przypadku AMD obszary hipofluorescencji lub nawet blokowania fluorescencji to miejsca wylewów siatkówkowych, skupisk barwnika, natomiast zwiększoną fluorescencją charakteryzują się druzy, ogniska PED, blizny, ubytki RPE (też ogniska zaniku geograficznego, przerwania RPE), ale przede wszystkim błony neowaskularne i związany z nimi przeciek powodujący obrzęk siatkówki. Poszukiwanie neowaskularyzacji to właśnie podstawowa rola angiografii fluoresceinowej. Na podstawie tego badania ocenia się również ich typ, lokalizację i powierzchnię [62,244]. Innym rodzajem angiografii jest angiografia

indocyjaninowa, której zasady są podobne do angiografii fluoresceinowej, tyle że podczas badania podaje się inny barwnik (indocyjaninę) oraz stosuje się inne filtry, tak aby długość fali pobudzającej i odcinającej leżały w bliskiej podczerwieni. Jest to badanie zdecydowanie rzadziej wykorzystywane i służące do oceny przede wszystkim krążenia naczyniówkowego, a tym samym do diagnostyki MNV typu 1, polipoidalnej waskulopatii naczyniówkowej oraz do oceny zmian siatkówkowych przy obecności krwotoków śród i podsiatkówkowych [62,111,244]. Do oceny zmian w przebiegu AMD, a przede wszystkim oceny rozległości zaniku geograficznego, oceny druz służy autofluorescencja. Istotą tego badania jest rejestracja wzbudzonej emisji światła przez lipofuscynę. Zwiększona fluorescencja jest charakterystyczna dla miejsc o zwiększonej ilości lipofuscyny: komórek RPE i druz, zmniejszona – dla miejsc, które są jej pozbawione np. ognisk zaniku geograficznego [111,244]. Obecnie podstawowym badaniem w rozpoznaniu i monitorowaniu AMD jest jednak spektralna optyczna koherentna tomografia (SOCT; z ang: *spectral optical coherence tomography*), badanie nieinwazyjne, powtarzalne, które umożliwia uzyskanie obrazów centralnej części siatkówki w podobny sposób jak w badaniu USG, przy czym w badaniu OCT wykorzystuje się nie falę dźwiękową, ale elektromagnetyczną o częstotliwości bliskiej podczerwieni [82,111,244]. Nowoczesne aparaty OCT z zastosowaniem laserów strojonych (SS-OCT; z ang: *swept source OCT*) są w stanie zarejestrować kilkaset tysięcy skanów na sekundę co umożliwia bardzo dokładną ocenę przekrojów siatkówki centralnej, a w wyniku głębszej penetracji tkanek pozwalają również na ocenę naczyniówki [162,244]. Badanie to wykorzystywane jest do rozpoznawania AMD, różnicowania postaci suchej i wysiękowej, kwalifikacji do leczenia i monitorowania leczenia wysiękowej postaci zwyrodnienia. Trudno wyobrazić sobie obecnie opiekę nad pacjentem z AMD bez możliwości wykonania badania OCT. Połączenie możliwości OCT z badaniem przepływu w naczyniach siatkówki zastosowane w angio-OCT daje szerokie możliwości diagnostyki pacjentów bez konieczności podawania kontrastu. Badanie to jest też coraz szerzej wykorzystywane do monitorowania leczenia, oceny

wielkości błony neowaskularnej, jej aktywności i reakcji na leczenie [66]. W diagnostyce AMD stosuje się również inne metody takie jak mikroperymetria, badania elektrofizjologiczne w szczególności elektroretinografia, ale ich znaczenie w codziennej praktyce jest zdecydowanie mniejsze [244].

### **1.1.5. Leczenie AMD**

Możliwości leczenia postaci suchej AMD są jak do tej pory bardzo ograniczone, a wszelkie działania sprowadzają się do zahamowania progresji do zaawansowanych form tego zwyrodnienia, czyli zaniku geograficznego oraz postaci wysiękowej [109]. W trwających w latach 2006 - 2012 badaniach AREDS 2 opracowano skład suplementów diety, które w pewnych stadiach choroby mogą zredukować ryzyko progresji do postaci zaawansowanych. Ryzyko to zmniejsza się o około 25% u osób z umiarkowanym stadium choroby w obu oczach lub umiarkowanym w jednym i zaawansowanym w drugim oku. Obecna formuła AREDS 2 to 500 mg witaminy C, 400 j.m. witaminy E, 10 mg luteiny, 2 mg zeaksantyny, 80 mg cynku i 2 mg miedzi przyjmowane w ciągu doby [28,109]. Nadal prowadzone są badania nad innymi metodami leczenia suchej postaci AMD, w tym metodami z zastosowaniem lasera nanosekundowego-2RT, leków podawanych doustnie (emixustat), lub preparatów doszklistkowych (lampalizumab, sirolimus, pegcetacoplan) [72,109,123,173]. Dotychczasowe wyniki tych form terapii nie są zadowalające.

W leczeniu postaci wysiękowej AMD zaaprobowane są obecnie trzy rodzaje terapii: preparaty anti-VEGF podawane do ciała szklistego, terapia fotodynamiczna oraz fotokoagulacja laserowa błon neowaskularnych [110,183]. Laseroterapia, polegająca na pokryciu błony neowaskularnej w odpowiedniej lokalizacji (pozadołkowej) impaktami lasera prowadzącymi do jej zniszczenia, początkowo wydawała się obiecującą formą terapii AMD, jednak ze względu na częste wznowy obecnie nie jest praktycznie stosowana [133,183,245]. Terapia fotodynamiczna (PDT; z ang: *photodynamic therapy*) jest stosowana w leczeniu wysiękowej postaci AMD od 2000 roku i przez kilka lat była

najważniejszą terapią tej postaci choroby. Polega na aktywowaniu laserem podanego dożylnie fotouczulacza – werteporfiryny (Visudyne). Werteporfiryna gromadzi się w tkankach o bogatym unaczynieniu, a jej aktywacja prowadzi do okluzji i atrofii naczyń błon neowaskularnych. W celu prawidłowej kwalifikacji do terapii, błony podsiatkówkowe podzielono w zależności od ich obrazu w angiografii fluoresceinowej, na klasyczne, dominująco klasyczne, minimalnie klasyczne i ukryte. Ze względu na wprowadzenie terapii doszkliskowym preparatami anti-VEGF, które dają lepsze efekty funkcjonalne, stosowanie PDT ma obecnie mniejsze znaczenie. Niemniej jednak stosuje się ten rodzaj terapii w przypadku przeciwwskazań do podawania preparatów anti-VEGF, jako terapię łączoną w przypadku PCV oraz w przypadkach innych form wysiękowego AMD opornych na monoterapię [110,177,245].

Prawdziwą rewolucją w leczeniu AMD było wprowadzenie preparatów hamujących działanie śródbłonkowego czynnika wzrostu naczyń (anti-VEGF) podawanych w iniekcjach do ciała szklistego. Czynniki te pełnią wiele ról w organizmie. Jest podstawowym regulatorem waskulogenezy i angiogenezy w rozwoju płodowym i okresie wzrostu, odpowiada za odbudowę błony śluzowej macicy w cyklu miesięcznym, gojenie się ran [54]. Stymuluje podziały komórek śródbłonka naczyń oraz ich migrację. Jest niezbędny w naprawie naczyń krwionośnych i limfatycznych, zarówno w przebiegu choroby wieńcowej i w chorobie tętnic obwodowych. Bierze także udział w powstawaniu guzów nowotworowych i ognisk przerzutowych. Jego synteza stymulowana jest przede wszystkim niedotlenieniem [115]. Zaobserwowano, że stężenie VEGF w ciele szklistym i siatkówce wzrasta w przebiegu takich schorzeń jak: proliferacyjna retinopatia cukrzycowa, zamknięcie żyły środkowej siatkówki, retinopatia wcześniacza [166]. Zwiększone stężenie VEGF w wymienionych tkankach oraz osoczu stwierdzono także u pacjentów z wysiękową postacią AMD [18,166]. Angiogenezę indukowaną przez VEGF można zahamować. Leki stosowane w terapiach antyangiogennych bezpośrednio łączą się z VEGF (lub PlGF) uniemożliwiając jego połączenie z receptorem [166]. Pierwszym lekiem anti-VEGF stosowanym w leczeniu

neowaskularnej postaci AMD był pegaptanib (Macugen) hamujący działanie izoformy VEGF-A 165. Został zaaprobowany przez FDA i EMA do leczenia wysiękowej postaci AMD w 2004 roku [110,205]. W badaniu VISION, pacjenci leczeni pegaptanibem, tracili po roku o 7 liter mniej na tablicy ETDRS, niż grupa kontrolna nie poddana leczeniu [156]. Lek ten nie zdążył być jednak szerzej stosowany z powodu wprowadzenia do terapii o wiele skuteczniejszego ranibizumabu. Preparat ten o nazwie handlowej Lucentis to rekombinowany, humanizowany fragment Fab przeciwciała przeciwko wszystkim izoformom VEGF-A, zarejestrowany do stosowania doszkliskowego na podstawie badań ANCHOR i MARINA, w roku 2006 [16,67,166,178,245]. Ranibizumab to również pierwszy lek, który nie tylko pozwolił na utrzymanie wyjściowej ostrości wzroku, ale spowodował poprawę widzenia o 8,1-10,7 litery po roku terapii (aplikacja doszkliskowa, comiesięczna) [245]. W licznych wielośrodkowych badaniach (PIER, PrONTO, HARBOR, SUSTAIN) potwierdzono skuteczność i bezpieczeństwo terapii ranibizumabem, a jednocześnie określono optymalny schemat leczenia [17,26,67,78,118,166,175,245]. W 2012 roku do leczenia wysiękowej postaci AMD został zarejestrowany aflibercept (Eylea), rekombinowane białko fuzyjne składające się z fragmentów domen zewnątrzkomórkowych ludzkich receptorów VEGF 1 i 2, połączonych z fragmentem Fc ludzkiej IgG. Aflibercept działa jako rozpuszczalny receptor, który wiąże VEGF-A, VEGF-B i PlGF z większym powinowactwem niż ich naturalne receptory. W badaniach rejestracyjnych tego leku (VIEW1 i VIEW2) określono efektywność i bezpieczeństwo terapii, ustalono schemat dawkowania oraz porównano wyniki leczenia afliberceptem z terapią ranibizumabem [25,77]. Aflibercept okazał się podobnie skuteczny, jak ranibizumab podawany w miesięcznych odstępach czasu, ale przy zmniejszonej liczbie dawek w ciągu roku [12,77]. Porównanie budowy i farmakokinetyki obu obecnie zarejestrowanych leków w terapii anty-VEGF przedstawiono w tabeli 2 [7,9,104,188].

Aflibercept i ranibizumab to obecnie podstawowe leki w terapii wysiękowej postaci AMD.

Tabela 2: Porównanie budowy i farmakokinetyki preparatów anti-VEGF

	<b>Ranibizumab</b>	<b>Aflibercept</b>
Budowa	fragment przeciwciała monoklonalnego	białko fuzyjne
Masa cząsteczkowa	48kDa	115kDa
Czynnik wiązany przez lek	VEGF A	VEGF A, B, PlGF
Hamowanie VEGF w dawce terapeutycznej in vitro	3 dni	7 dni
Supresja VEGF w CSz	36,4±6,7 dni	71±18 dni
Wychwył cząsteczki przez kultury komórkowe	wolniejsze	szybsze
T1/2 w CSz	2,9 dnia (u człowieka)	4,7 dnia (badania na zwierzętach)
T1/2 w surowicy	6 godzin	36 godzin
Obniżenie wolnego VEGF w surowicy		13x silniejsze niż ranibizumabu

Poza dwoma wyżej wymienionymi lekami stosuje się szeroko na całym świecie bewacizumab (Avastin) - rekombinowane, humanizowane przeciwciało monoklonalne, które hamuje wszystkie izoformy VEGF-A [151]. Pierwotnie zarejestrowany w 2004 roku do leczenia raka jelita grubego z przerzutami [151]. Jednak w badaniu klinicznym SANA (Systemic Avastin for Neovascular AMD) zaobserwowano, że pacjenci z wysiękową postacią AMD otrzymujący dwie dożylnie iniekcje bewacizumabu (5mg/kg) w odstępach 2 tygodni, uzyskiwali znaczącą poprawę ostrości widzenia w obserwacji 24 tygodniowej [151]. Podobny efekt terapeutyczny osiągnięto wielokrotnie mniejszymi dawkami podawanymi bezpośrednio do ciała szklistego [149]. Od 2005 roku bewacizumab jest stosowany jako lek „off label” w terapii wysiękowej postaci AMD, retinopatii cukrzycowej, zamknięcia żyły środkowej siatkówki i innych. Badanie ABC z 2010 roku potwierdziło wyższość terapii Avastinem w dawce 1,25 mg podawanym doszklistkowo w terapii neowaskularnej postaci AMD nad leczeniem Macugenem, PDT



i laseroterapią [228]. W badaniach CATT i IVAN porównywano efektywność oraz bezpieczeństwo leczenia bewacizumabem i ranibizumabem. Badania wykazały podobną skuteczność obu leków [22,110,138]. Jednak pomimo tych cech do tej pory nie został on zarejestrowany do stosowania w okulistyce.

Prowadzone są badania nad nowymi preparatami anti-VEGF, preparatami o dłuższym czasie działania i lepszych parametrach bezpieczeństwa.

Wprowadzany obecnie do terapii brolicizumab, fragment humanizowanego przeciwciała anti-VEGF o bardzo małej masie cząsteczkowej 26 kDa, u 50% pacjentów wykazał się podobną skutecznością terapeutyczną do afliberceptu przy zachowaniu dłuższych odstępów czasu pomiędzy podaniami leku (12 tygodni vs 8 tygodni) [50]. Wyniki leczenia stosowanego w Chinach conberceptu, wiążącego izoformy VEGF-A, B i C oraz PIGF, okazały się podobne do wyników rejestracyjnych innych preparatów, przy stosowaniu conberceptu co kwartał po 3 comiesięcznych dawkach początkowych [125]. Badacze poszukują także innych form leczenia, niezależnych lub uzupełniających. Testuje się efekty hamowania innych czynników wzrostu, np. angiopoetyny (Faricimab) [197], stosowania systemów przedłużonego stosowania leków PDS (z ang: *Port Delivery System with ranibizumab*) [19], czy też terapii genowej [2].

Inne metody leczenia AMD, takie jak brachyterapia [87], czy stereotaktyczna radioterapia [86], mogą wprawdzie przynieść pewne korzyści w połączeniu z terapią anti-VEGF, jednak stosowane są bardzo rzadko i raczej tylko w zaawansowanych postaciach choroby. Zabiegi chirurgiczne w leczeniu AMD - usuwanie błon podsiatkówkowych, przeszczep nabłonka barwnikowego, usunięcie krwotoku podplamkowego, czy już o niemal historycznym znaczeniu translokacja płamki zarezerwowane są dla pacjentów z bardzo niską wyjściową ostrością widzenia [52].

## **1.2. ZWIĄZKI AMD Z CHOROBYMI UKŁADU KRAŻENIA**

Częstsze występowanie AMD u osób z rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego jest dobrze udokumentowane [131,201,231,249]. W badaniach

zaobserwowano, że obecność u pacjenta zaawansowanej postaci AMD związana jest z 3-krotnie większym ryzykiem wystąpienia ostrego zespołu wieńcowego [209] oraz 2-krotnie większym ryzykiem wystąpienia udaru mózgu [80,240]. Co więcej, dostrzeżono, że zarówno ostry zespół wieńcowy, jak i udar mózgu, częściej kończą się śmiercią, jeżeli dotyczą pacjentów z rozpoznaniem AMD [131]. Tan *i wsp.* w wielośrodkowym badaniu BMES zauważył, że u pacjentów z wczesną postacią tego schorzenia odnotowano 2-krotnie większą śmiertelność z powodu choroby wieńcowej, natomiast u pacjentów z postacią wysiękową AMD śmiertelność z tego powodu była 5-krotnie większa, a z powodu udaru mózgu aż 10-krotnie [215]. Takie dane statystyczne zachęcają do poszukiwania wspólnych elementów etiopatogenezy AMD, miażdżycy i chorób układu sercowo-naczyniowego [131]. Między innymi Machalińska *i wsp.*, porównując budowę błony wewnętrznej ściany tętnic i błony Brucha, a także mechanizmy powstawania blaszki miażdżycowej i druz, wysunęli hipotezę o wspólnej etiopatogenezie miażdżycy i AMD [131]. Autorzy znajdują analogie pomiędzy anatomią błony Brucha i ściany tętnicy. Błona Brucha zbudowana jest z pięciu elastyczno-kolagenowych warstw, z których najbardziej zewnętrzna stanowi błonę podstawną dla komórek śródbłonka choriokapilarów. Ściana tętnic jest natomiast trójwarstwowa. Zbudowana jest z błony wewnętrznej (intima), składającej się z jednowarstwowego śródbłonka naczyń i leżącej pod nim luźnej tkanki łącznej; środkowej (media), zbudowanej z okrężnie ułożonych komórek mięśni gładkich, włókien kolagenowych i elastycznych; oraz zewnętrznej (przydanki), zbudowanej z włókien kolagenowych. Obie te struktury z wiekiem ulegają pogrubieniu i usztywnieniu. Pomiędzy 20 a 90 rokiem życia, grubość ściany tętnicy szyjnej wspólnej, jak również grubość błony Brucha w płamce, zwiększają się niemal 3-krotnie [117,131,200]. Pogrubienie i utrata elastyczności są wynikiem odkładania się złogów i powstawania druz w obrębie błony Brucha oraz tworzeniem się blaszki miażdżycowej w obrębie wewnętrznej warstwy ściany tętnic [131]. Druzy i blaszki miażdżycowe są podobnie zbudowane. W obu tych strukturach wykazano obecność zestyfikowanego i niezestyfikowanego cholesterolu [38,169,200], apolipoprotein

(zwłaszcza ApoB i ApoE), biorących udział w transporcie cholesterolu [167,200], białek układu dopełniacza, takich jak czynniki C3, C5, MAC, CFH, witronektyna, a także amyloidu i niektórych enzymów, np. metaloproteinazy MMP-2 i MMP-9 [131,153,167,200]. Zjawisku odkładania się złogów i tworzenia się druz, podobnie jak w przypadku formowania się blaszki miażdżycowej, towarzyszy aktywny stan zapalny z napływem licznych, towarzyszących temu procesowi komórek. Pochodzące z surowicy monocyty przekształcają się w makrofagi, które poprzez uszkodzone endotelium wnikają i gromadzą się w wewnętrznej ścianie tętnic. Tam pochłaniają zmodyfikowane cząsteczki LDL tworząc w efekcie komórki piankowate. Aktywowane makrofagi uwalniają chemokiny, cytokiny (TNF- $\alpha$ , IL-1), enzymy proteolityczne (metaloproteinazy) i czynniki wzrostu, takie jak PDGF, TGF- $\beta$ , IGF-I, co powoduje migrację komórek mięśni gładkich, prowadząc w efekcie do powstawania blaszki miażdżycowej [164,179]. Proces zapalny jest także istotnym elementem patogenezy AMD [131,158]. W obrębie druz i błon neowaskularnych w przebiegu AMD gromadzą się nie tylko makrofagi, ale także granulocyty, limfocyty, komórki dendrytyczne [131,164,179,201]. Napływające makrofagi (miejscowe i pochodzące z przekształconych monocytów) usuwają gromadzące się złogi, ale jednocześnie wytwarzają czynniki prozapalne oraz proangiogenne, w tym VEGF, co między innymi skutkuje neowaskularyzacją [131,201].

Warto podkreślić, że bardzo ważną rolę w procesach tworzenia się blaszki miażdżycowej i druz odgrywa układ dopełniacza [93,128,131,200]. Jego nadmierna aktywacja potęgująca proces zapalny i przyczyniająca się do formowania się tych struktur jest między innymi spowodowana zaburzeniami funkcji jednego z regulatorów aktywacji dopełniacza jakim jest czynnik H. Związek polimorfizmu genu czynnika H (Y402H) z AMD wydaje się być bezsporny, ale dowiedziono także, że nieprawidłowy czynnik H bierze udział w rozwoju chorób naczyniowych o podłożu miażdżycowym [128]. Polimorfizm Y402H zwiększa ryzyko wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu oraz zawału serca, szczególnie u osób obciążonych nadciśnieniem tętniczym [92,128,150,232]. O istotnej roli, jaką odgrywa układ dopełniacza zarówno w rozwoju

miażdżycy, jak i AMD świadczą obserwacje Machalińskiej *i wsp.* Zaobserwowali oni wysokie stężenie czynnika C3a w surowicy chorych z wysiękową postacią AMD i jednocześnie dostrzegli, że stężenie to było znacznie wyższe u pacjentów z rozpoznaną miażdżycą tętnic, w porównaniu z pacjentami bez cech tej patologii [127,128,131]. Czynniki C3 nie jest jedyną składową dopełniacza, której stężenie w osoczu pacjentów z AMD jest podwyższone [128,199], ale warto przypomnieć, że podwyższone stężenie czynnika C3 związane jest ze zwiększonym ryzykiem zawału serca oraz udaru niedokrwiennego mózgu [210].

Wspólnymi elementami etiopatogenezy AMD, miażdżycy i chorób układu sercowo-naczyniowego są także wolne rodniki tlenowe i stres oksydacyjny, które również przyczyniają się do aktywacji układu dopełniacza i potęgowania procesu zapalnego [48,236,250]. Nadmierne ich uwalnianie w obładowanej lipidami błonie Brucha (podobnie jak i w wewnętrznej warstwie ściany tętnic), zwłaszcza w obliczu utrzymującego się stanu zapalnego, skutkuje nadprodukcją proangiogennych metaloproteinaz, np. MMP-2 i MMP-9. Są one wykrywane w zwiększonych ilościach w obszarach nowotworzenia się naczyń, zarówno w blaszce miażdżycowej, jak i w naczyniówce u chorych z wysiękową postacią AMD [200].

Zaobserwowano także, że uszkodzenie śródbłonna w procesie miażdżycy powoduje mobilizację komórek macierzystych szpiku kostnego do produkcji komórek śródbłonna (EPCs; z ang: *endothelial progenitor cells*). Uczestniczą one w procesach naprawczych i neowaskularyzacji w obrębie blaszki miażdżycowej, co może przyczyniać się do jej niestabilności [81,128,144]. Zwiększenie ilości EPCs we krwi obwodowej jest obecne w przebiegu ostrych zespołów wieńcowych [140], ale także u pacjentów z wysiękową postacią AMD [130]. Można przypuszczać, że odgrywają one rolę w tworzeniu nowych naczyń w przebiegu tej choroby [130,252]. Zresztą we krwi obwodowej pacjentów z AMD obecne są także dojrzałe komórki endotelium (CECs; z ang: *circulating endothelial cells*). Podwyższone ich stężenie w przebiegu postaci suchej i postaci wysiękowej AMD wykazała po raz pierwszy Machalińska *i wsp.*

[128,129,130]. A przecież zwiększone ich stężenie jest także obecne w różnych patologiach układu sercowo-naczyniowego, w tym niestabilnej chorobie wieńcowej, zawale mięśnia sercowego, czy udarze niedokrwiennym mózgu [14]. Wszystkie te zjawiska pozwalają podtrzymać hipotezę o podobnej etiopatogenezie AMD i miażdżycy.

Rozważając podobieństwa mechanizmów prowadzących do rozwoju miażdżycy i AMD, nie można nie wspomnieć o stale aktualizowanej hemodynamicznej teorii patogenezy AMD zaprezentowanej przez Friedmana w 1997 roku [60,64]. Według niego, to właśnie odkładające się złogi lipidowe (podobne do tych, które są obecne w blaszkach miażdżycowych) odkładające się w obrębie błony Brucha i twardówki, prowadzą do usztywnienia, wzrostu oporów i spadku perfuzji w naczyniach naczyniówki. W efekcie, suplementacja komórek RPE staje się niedostateczna i rozwija się zanik geograficzny lub też rozwija się miejscowe nadciśnienie, które zwłaszcza w warunkach hipoksji, sprzyja neowaskularyzacji prowadząc do rozwoju wysiękowej postaci AMD [60,64].

### **1.3. CZYNNIKI RYZYKA CHOROÓB UKŁADU SERCOWO-NACZYNIOWEGO**

Czynniki ryzyka to w medycynie cechy osobnicze i środowiskowe, które zwiększają prawdopodobieństwo zachorowania lub zgonu. Pojęcie czynników ryzyka po raz pierwszy zostało użyte właśnie w odniesieniu do chorób układu sercowo-naczyniowego, a zostało wprowadzone przez W.B. Kannela i T.R. Dawbera w ramach projektu badawczego the Framingham Heart Study. Celem badania rozpoczętego w 1948 roku i trwającego przez kolejne pokolenia do dnia dzisiejszego jest określenie wpływu rozmaitych czynników na powstanie i rozwój chorób układu krążenia. [91,135,141]. Na podstawie badań, wyłoniono szereg kluczowych czynników ryzyka: podeszły wiek, płeć męską, hipercholesterolemię, obniżone stężenie HDL, nadciśnienie tętnicze, cukrzycę, palenie tytoniu, otyłość, niską aktywność fizyczną, stres, wywiad rodzinny wskazujący na przedwczesne występowanie chorób układu krążenia oraz przewlekłą chorobę nerek [106]. O znaczeniu tych czynników ryzyka świadczą wyniki wielośrodkowych badań

np. INTERHEART i INTERSTROKE. Badanie INTERHEART trwało 4 lata, objęło swym zasięgiem 52 kraje świata, a wzięło w nim udział niemal 30 tysięcy osób. Badanie wykazało, że za 90% zawałów serca odpowiada 9 modyfikowalnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, niezależnie od obszaru geograficznego, rasy, płci i wieku [255]. Podobne wyniki osiągnięto w badaniu INTERSTROKE (27 tysięcy uczestników, 32 kraje), w którym dostrzeżono, że 90% udarów mózgu związanych jest z obecnością 10 czynników ryzyka sercowo-naczyniowego podlegających modyfikacji [161]. Wyniki tych badań doprowadziły do powstania wielu programów profilaktycznych na całym świecie. Takim programem w Polsce jest między innymi program profilaktyki i leczenia chorób układu krążenia POLKARD, którego zadaniem jest monitorowanie rozpowszechnienia i skuteczności postępowania wobec czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych oraz analiza wpływu poszczególnych czynników ryzyka na globalne ryzyko sercowo-naczyniowe [147]. W ramach programu POLKARD zrealizowano między innymi wielośrodkowe ogólnopolskie badanie stanu zdrowia ludności WOBASZ, którym objęto ponad 19 tysięcy osób w latach 2003-2005 i 2013-2014. W podsumowaniu wyników podkreśla się dostrzegalną tendencja do zmniejszania się występowania czynników ryzyka sercowo-naczyniowego w populacji polskiej, zwłaszcza palenia tytoniu, zwiększenia aktywności fizycznej i korzystnych zmian nawyków żywieniowych [170]. Innym bardzo ważnym badaniem epidemiologicznym dotyczącym sercowo-naczyniowych czynników ryzyka w Polsce jest badanie NATPOL (1997, 2002, 2011), do którego włączono ponad 7 tysięcy osób. Celem badania było określenie stopnia rozpowszechnienia tych czynników ryzyka, możliwości przewidywania zmian epidemiologicznych umieralności z powodu choroby wieńcowej oraz opracowanie najbardziej efektywnej pierwotnej prewencji chorób układu krążenia w Polsce [258].

Liczne podobieństwa pomiędzy etiopatogenezą miażdżycy (i rozwijających się na jej podłożu chorób sercowo-naczyniowych) oraz etiopatogenezą AMD sugerują istnienie wspólnych czynników ryzyka obu tych schorzeń [167,211]. W 1977 roku Kahn *i wsp.*

opisali częstsze występowanie nadciśnienia tętniczego i przerostu lewej komory serca u pacjentów z AMD z na podstawie prowadzonych badań w latach 1973-1975 w ramach projektu Framingham Eye Study i wcześniejszych Framingham Heart Study [89]. W kolejnych latach przeprowadzono liczne wielośrodkowe badania, takie jak BMES, BDES, Tromso Study, Rotterdam Eye Study i wiele innych, których wyniki niejednokrotnie potwierdzały obecność wspólnych czynników ryzyka chorób krążenia i AMD [51,101,203,214,230]. Prawdopodobieństwo zachorowania na oba schorzenia wzrasta z wiekiem [24,167,204], a najważniejszym modyfikowalnym czynnikiem ryzyka wydaje się być palenie tytoniu [24,31,51,167,185,204,225,230]. Związek innych sercowo-naczyniowych czynników ryzyka z AMD jest już mniej jednoznaczny.

Na podstawie obecności określonych czynników ryzyka można oszacować prawdopodobieństwo zachorowania na daną chorobę, dlatego też wielośrodkowe zespoły ekspertów opracowały systemy do jego oceny. W przypadku chorób układu krążenia jest to przede wszystkim amerykańska skala Framingham, określająca 10-letnie ryzyko wystąpienia chorób układu krążenia przy obecności określonych czynników ryzyka [41] oraz skala SCORE (z ang: *Systematic Coronary Risk Evaluation*) stworzona pod patronatem Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego i służąca do oceny 10-letniego ryzyka zgonu z powodu incydentu sercowo-naczyniowego w zależności od obecności wybranych czynników ryzyka [248]. W okulistyce powstała skala STARS (z ang: *Simplified Thea AMD Risk Assesment Scale*) służąca do oceny ryzyka rozwoju AMD, uwzględniająca również sercowo-naczyniowe czynniki ryzyka takie jak: BMI, palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze, hipercholesterolemia [47,61]. Wszystkie opracowane metody szacowania ryzyka mają na celu wyodrębnienie osób najbardziej narażonych na wystąpienie danych chorób i objęcie tej grupy szczególną kontrolą.

#### **1.4. EFEKTYWNOŚĆ TERAPII ANTY-VEGF**

Na powodzenie prowadzonej terapii składa się wiele czynników. Kluczową rolę odgrywa właściwe rozpoznanie i wczesne rozpoczęcie leczenia. W przebiegu wysiękowej postaci AMD, błona neowaskularna powiększa się o około 10  $\mu\text{m}$  dziennie. Zbudowana

z nieprawidłowych naczyń o zwiększonej przepuszczalności z towarzyszącym jej rozplemem tkanki włóknistej i migracją komórek zapalnych powoduje zaburzenie architektury okolicznych tkanek (naczyniówki i siatkówki) a w połączeniu z działaniem wynaczynionej krwi powoduje również toksyczne uszkodzenie komórek RPE i fotoreceptorów [110]. Opóźnienie rozpoczęcia leczenia może skutkować gorszym efektem czynnościowym, nawet pomimo zadawalającego efektu morfologicznego. Po wieloletnich badaniach prowadzonych w Danii, do których włączono łącznie 1185 oczu określono, że opóźnienie rozpoczęcia leczenia zaledwie o dwa tygodnie, może zredukować późniejszą poprawę widzenia o 5 liter [174]. Efekt leczenia jest także zależny od schematu podawania leków. Wyniki badań klinicznych wskazują, iż największą poprawę uzyskać można przy podawaniu leku w odstępach miesięcznych. W praktyce klinicznej jest to jednak schemat bardzo obciążający zarówno pacjentów, jak i prowadzących leczenie. Szeroko rozpowszechniony jest zatem schemat PRN (*Pro re nata*), który pozwala zmniejszyć liczbę aplikacji. Jest to tryb, który uzależnia podanie leku od aktywności choroby. Natomiast proaktywny (wyprzedający aktywność choroby) schemat T&E (z ang: *treat and extend*) pozwala wydłużać lub skracać odstępy pomiędzy aplikacjami (maksymalnie do 12 tygodni) w zależności od cech aktywności choroby [25,26]. W ostatnim czasie jest to najbardziej rekomendowany sposób prowadzenia terapii dla większości pacjentów [3]. Uważa się także, że pewne cechy morfologiczne obecne przed rozpoczęciem terapii, pozwalają oszacować możliwy efekt końcowy. Mały rozmiar MNV, typ 1 MNV, obecność płynu podsiatkówkowego (SRF; z ang: *subretinal fluid*) wskazują na możliwy dobry efekt terapii, natomiast większa MNV, typ 2 MNV, płyn śródsiatkówkowy (IRF; z ang: *intraretinal fluid*), obecność odłączenia nabłonka barwnikowego (PED; z ang: *pigment epithelial detachment*) oraz trakcji płamkowych (VMT; z ang: *vitreomacular traction*) pogarszają rokowanie [6,116,189,190,198]. Na efektywność terapii ma również wpływ rozwijająca się tolerancja, występująca w około 3% pacjentów na rok [76], a jednym ze sposobów poprawy efektywności terapii w tym przypadku jest zmiana stosowanego leku (tzw. switch). W poszukiwaniu przyczyn



zróżnicowanej odpowiedzi na terapię prowadzono również badania relacji farmakogenetycznych pomiędzy polimorfizmem pojedynczych nukleotydów (SNP) powiązanych z podwyższonym ryzykiem wystąpienia AMD, a odpowiedzią na terapię anty-VEGF [219]. Wyniki tych badań były bardzo niespójne. W części badań zaobserwowano gorszy efekt czynnościowy terapii, konieczność podawania większej liczby iniekcji u nosicieli niekorzystnych SNP [42,105,120,122,157,202,220]. Natomiast w innych obserwacjach, na przykład prowadzonych w ramach badania CATT czy IVAN, nie wykazano istotnego związku, pomiędzy SNP w obrębie genów CFH, ARMS2, HRTA1, C3, a odpowiedzią na terapię anty-VEGF [73,126]. Rozbieżne wyniki badań farmakogenetycznych zmuszają do dalszego poszukiwania przyczyn zróżnicowanej odpowiedzi na leczenie. Według niektórych autorów, odsetek pacjentów nieodpowiadających na leczenie (non-responderzy) może wynosić nawet 25% [108,110].

Istniejące podobieństwa i powiązania pomiędzy AMD, miażdżycą i chorobami układu sercowo-naczyniowego, w tym podobna etiopatogeneza, skłaniają do poszukiwania zależności pomiędzy efektywnością terapii anty-VEGF wysiękowej postaci AMD, a dobrze zdefiniowanymi czynnikami ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego. Szczególnie istotna byłaby rola tych czynników, które można zmodyfikować, aby poprawić wyniki prowadzonej terapii.

## 2. CEL PRACY

Celem pracy jest kliniczna i morfologiczna ocena wyników 12-miesięcznego leczenia preparatami anti-VEGF chorych z rozpoznaną wysiękową postacią AMD oraz analiza efektów tak prowadzonej terapii w zależności od obecności 10 kluczowych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego.

Pytania do pracy:

1. Jaki jest stopień czynnościowej i morfologicznej poprawy w badanej grupie pacjentów?
2. Czy parametry czynnościowe i morfologiczne przed włączeniem leczenia prognozują końcowy efekt terapii?
3. Jak powszechne jest występowanie czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego u chorych z AMD?
4. Czy efektywność terapii jest zależna od występowania określonych czynników ryzyka oraz czy istnieje różnica w odpowiedzi morfologicznej i czynnościowej w zależności od obecności wybranych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego?
5. Czy liczba czynników ryzyka ma wpływ na końcowy efekt terapii?
6. Czy poszczególne czynniki ryzyka mają różny wpływ na efekt terapii w zależności od rodzaju podawanego leku?

### 3. MATERIAŁ I METODYKA

Jest to badanie prospektywne, jednośrodkowe, prowadzone w Oddziale Okulistycznym i Poradni AMD Szpitala Specjalistycznego w Wejherowie będącego częścią Szpitali Pomorskich Sp. z o.o. w ramach „Programu lekowego leczenia neowaskularnej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem” (PL). Programem zostali objęci pacjenci, u których rozpoznano wysiękową postać AMD. Kryteria włączenia, podobnie jak i kryteria wyłączenia zostały wymienione w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia w Dz. Urz. Min. Zdr. 2017.87 w załączniku B.70 [160]. Badanie dodatkowo uzyskało zgodę Komisji Bioetycznej przy OIL w Gdańsku (KB-29/18), a wszyscy pacjenci, po zapoznaniu się z informacjami na temat badania, wyrazili świadomą zgodę na udział w projekcie. Do badania włączano pacjentów (oczy pacjentów), którzy nie otrzymali wcześniej terapii anti-VEGF i u których możliwa była roczna obserwacja. Spośród 267 oczu rozpoczynających leczenie w ramach PL w okresie XI 2015 – VI 2018 wyłoniono 110 spełniających kryteria badania (jeśli u pacjenta leczono oboje oczu, do badania losowo włączano jedno: naprzemiennie raz oko prawe, u następnego pacjenta oko lewe). Rocznej obserwacji nie udało się przeprowadzić u 12 pacjentów: 3 - zrezygnowało z leczenia, 4 – zmarło, u 1 pacjenta doszło do masywnego wylewu podsiatkówkowego, u kolejnego – do przedarcia RPE, u 3 pacjentów rozwój zaćmy spowodował znaczne pogorszenie ostrości widzenia i brak możliwości monitorowania grubości siatkówki. Ostatecznie badanie ukończyło 98 pacjentów (98 oczu) - 67 kobiet i 31 mężczyzn w wieku średnio  $76,5 \pm 7,65$  lat. Pozostałe 157 oczu nie zostało zakwalifikowanych do badania ponieważ: 132 oczu kontynuowało wcześniej rozpoczętą terapię preparatami anti-VEGF, w terapii znajdowało się drugie oko – 24, pacjent nie wyraził zgody na udział w badaniu - 1. W terapii stosowano doszkliskowe iniekcje ranibizumabu (Lucentis) lub afliberceptu (Eylea). Wybór danego leku dla rozpoczynającego terapię pacjenta był losowy i podyktowany koniecznością uzupełnienia pary do dzielonej na pół fiołki leku (według zasad prowadzenia PL). Oba

leki stosowane były zgodnie z zaleceniami producenta zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego:

- Ranibizumab podawany był w dawce 0.5 mg, 1 raz w miesiącu, przez kolejne 3 miesiące (do uzyskania maksymalnej stabilnej ostrości widzenia). Ten lek otrzymało 32 pacjentów (32.65%).

- Aflibercept zaś podawano w dawce 2.0 mg, 1 raz w miesiącu, przez 3 miesiące, a następnie 4 kolejne iniekcje w odstępach dwumiesięcznych. Tym lekiem leczono 66 pacjentów (67.35%).

W dalszym etapie leczenia oba preparaty podawane były *pro re nata* (PRN), czyli tylko w przypadku pojawienia się jakiegokolwiek cechy świadczącej o zwiększeniu się aktywności CNV. Przyjęto następujące kryteria aktywności CNV oceniane za pomocą optycznej koherentnej tomografii (OCT): zwiększenie grubości centralnej siatkówki, powiększenie się odłączenia nabłonka barwnikowego (PED), pojawienie się płynu i/lub wylewów pod- lub śródsiatkówkowych, z lub bez jednoczesnego obniżenia się najlepszej skorygowanej ostrości wzroku BCVA (z ang. *best corrected visual acuity*) w stosunku do stanu z poprzedniego badania kontrolnego. W badanej grupie wykonano średnio 6,65 iniekcji w okresie obserwacji. Wykonano 183 iniekcje ranibizumabu (średnio 5,7 iniekcji do oka w ciągu 12 miesięcy) oraz 498 iniekcji afliberceptu (7,54 iniekcji/oko/12 miesięcy). Leczenie prowadzono 59 oczu prawych (60,2%) i 39 oczu lewych (39,8%). U 52 pacjentów wysiękowa postać AMD występowała w obojgu oczach, w tym u 24 osób (24,5%) leczone były oboje oczu, natomiast u 28 osób (28,6%) oko towarzyszące nie kwalifikowało się do terapii z powodu trwałego uszkodzenia struktury dołka w przebiegu tej choroby. 3 osoby otrzymywały leczenie do jedynego widzącego oka, drugie oko było słabowidzące z powodu uszkodzeń pourazowych, blizn pozapalnych rogówki czy zaawansowanej neuropatii jaskrowej.

### **3.1. BADANIE OKULISTYCZNE**

U wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem leczenia wykonano pełne badanie okulistyczne: ocena ostrości wzroku, tonometria, badanie w lampie szczelinowej – ocena aparatu ochronnego, przedniego i tylnego odcinka oka. Dodatkowo wykonano badanie OCT plamek oraz angiografię fluoresceinową. Badanie okulistyczne oraz OCT plamki żółtej powtarzane było podczas każdej kolejnej wizyty kontrolnej.

Ostrość wzroku oceniana była na podstawie liczby liter czytanych na tablicach ETDRS w najlepszej możliwej korekcji (ocena BCVA). Ocena przeprowadzana była zawsze na tych samych tablicach z odległości 5 metrów w tych samych warunkach oświetlenia w Poradni AMD Szpitala w Wejherowie. Wartości BCVA uzyskane według reguły Snellena przeliczono na skalę ETDRS (ETDRS letter score).

Badanie OCT przeprowadzono aparatem Carl Zeiss Cirrus 5000. Ocenę grubości siatkówki centralnej oceniano za pomocą skanów Macular Cube 512x128. Analizowano grubość siatkówki w dołku, maksymalną grubość siatkówki centralnej oraz średnią grubość siatkówki badanego obszaru.

Do analizy statystycznej wykorzystano wyniki badań przed rozpoczęciem terapii, po 3 miesiącach i po 12 miesiącach. Jeśli pacjent wymagał podania iniekcji w 12 miesiącu, badanie końcowe wykonywane było zawsze miesiąc po ostatniej iniekcji leku.

### **3.2. OCENA CZYNNIKÓW RYZYKA CHOROÓB UKŁADU SERCOWO-NACZYNIOWEGO**

Podstawą prowadzonej analizy było 10 czynników ryzyka sercowo-naczyniowego: wiek, płeć, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, otyłość, palenie tytoniu, zaburzenia lipidowe, dyslipidemia aterogenna, obciążający wywiad rodzinny w kierunku chorób układu krążenia, przewlekła choroba nerek.

### 3.2.1. Wywiad

U każdego pacjenta przeprowadzono szczegółowy wywiad dotyczący obecności wybranych czynników ryzyka chorób układu krążenia. Wybrano te, które były podstawą prowadzonej analizy: płeć męska, nadciśnienie tętnicze (RR  $\geq$ 140/90 mmHg lub przyjmowanie leków hipotensyjnych), cukrzyca (stężenie glukozy  $>$ 126mg/dl lub przyjmowanie leków hipoglikemizujących), palenie tytoniu (rozpoznanie odrzucone, gdy pacjent nie pali  $\geq$ 20 lat), hipercholesterolemia LDL (stężenie cholesterolu LDL  $>$ 115 mg/dl lub przyjmowanie leków obniżających stężenie cholesterolu), dyslipidemia aterogenna (stężenie trójglicerydów  $>$ 150mg/dl i stężenie cholesterolu- HDL  $<$ 45mg/dl lub przyjmowanie leków hipolipemizujących), obciążenie rodzinne (rozpoznanie potwierdzone, gdy u członka najbliższej rodziny wystąpiły udar mózgu, zawał serca, choroba tętnic obwodowych przed 60 rokiem życia). Jako czynnik ryzyka przyjęto wiek powyżej 70 lat.

### 3.2.2. Badanie antropometryczne

U wszystkich pacjentów wykonano podstawowe badania antropometryczne: wzrost i wagę. Na podstawie uzyskanych danych obliczono wskaźnik masy ciała BMI (z ang: *body mass index*). Jako czynnik ryzyka chorób sercowo-naczyniowych przyjęto otyłość przy BMI  $\geq$  30. Dodatkowo zmierzono obwód pasa (w połowie odległości między dolnym brzegiem łuku żebrowego, a górnym grzebieniem kości biodrowej) i obwód bioder (pomiar przez największą wypukłość mięśni pośladkowych poniżej talerzy biodrowych) i na tej podstawie wyliczono wskaźnik talia/biodro WHR (z ang: *waist to hip ratio*). Za nieprawidłowy WHR według WHO uznano powyżej 1 u mężczyzn i powyżej 0.85 u kobiet świadczący o otyłości brzusznej [235].

### 3.2.3. Badania laboratoryjne

U wszystkich chorych pobierano na czczo krew na badania laboratoryjne. Stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu-HDL, trójglicerydów, kreatyniny

oznaczano wykorzystując metody analityczne stosowane w certyfikowanym laboratorium Szpitala Specjalistycznego w Wejherowie. Stężenie cholesterolu-LDL zostało w laboratorium wyliczone zgodnie z regułą Friedenwalda, a szacunkową filtrację kłębuszkową – eGFR (z ang. *estimated glomerular filtration rate*) wyliczono na podstawie wzoru CKD-EPI [256]. Za wyniki nieprawidłowe przyjęto według norm laboratorium: stężenie cholesterolu całkowitego  $\geq 190$ mg/dl, cholesterolu-LDL  $\geq 115$ mg/dl, cholesterolu-HDL  $\leq 45$ mg/dl, trójglicerydów  $\geq 150$ mg/dl, eGFR  $< 60$ ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

### **3.3. OCENA EFEKTYWNOŚCI TERAPII**

W analizie wyników w kontekście obecności czynników ryzyka chorób układu krążenia wprowadzono pojęcie dobrej czynnościowej reakcji na leczenie, oznaczającej stabilizację lub poprawę BCVA (responderzy). Za dobrą morfologiczną reakcją na leczenie uznano redukcję CRT o jakąkolwiek wartość w  $\mu$ m.

### **3.4. METODY STATYSTYCZNE**

Analiza statystyczna została przeprowadzona z wykorzystaniem programu Statistica 10.0 firmy Statsoft Polska. Zmienne jakościowe zostały przedstawione za pomocą rozkładów częstości. Dla zmiennych ilościowych wyliczono średnią arytmetyczną, odchylenie standardowe oraz podano wartość minimalną i maksymalną. Zgodność rozkładów z rozkładem normalnym została zbadana przy wykorzystaniu testu Shapiro-Wilka. Ze względu na to, że zmienne nie spełniały założeń dotyczących wykorzystania metod parametrycznych hipotezy statystyczne zostały zweryfikowane przy użyciu metod nieparametrycznych. W analizie zastosowano: test ANOVA Friedmana wraz z testem post-hoc Dunn-Bonferroniego, test chi-kwadrat (przy niewielkich liczebnościach oczekiwanych korzystano z poprawki Yatesa), test U Manna-Whitneya oraz współczynnik korelacji rangowej Spearmana. Wyniki zostały uznawane za istotne statystycznie przy  $p < 0,05$ .

## 4. WYNIKI BADAŃ

### 4.1. WYNIKI BADAŃ CZYNNOŚCIOWYCH POZWALAJĄCYCH OCENIĆ EFEKT KLINICZNY TERAPII ANTY-VEGF W OPARCIU O NAJLEPSZĄ SKORYGOWANĄ OSTROŚĆ WIDZENIA (BCVA):

Analiza całej grupy pacjentów biorących udział w badaniu wykazała znamienne statystycznie poprawę BCVA. Poprawa liczona wzrostem liczby czytanych liter na tablicy ETDRS wystąpiła już po 3 miesiącach ( $62,5 \pm 14,1$  vs.  $66,0 \pm 12,0$ ;  $p < 0,01$ ) i utrzymała się do końca okresu obserwacji trwającego 12 miesięcy ( $62,5 \pm 14,1$  vs.  $67,1 \pm 13,9$ ;  $p < 0,01$ ). Nie zaobserwowano istotnych różnic statystycznych w ostrości widzenia pomiędzy wynikami uzyskanymi po 3, a 12 miesiącem obserwacji ( $66,0 \pm 12,0$  vs.  $67,1 \pm 13,9$ ; n.s.). Średnia poprawa BCVA we wszystkich badanych oczach po 12 miesiącach wyniosła 4,6 litery i był to wzrost znamieny statystycznie. Omawiane wyniki zaprezentowano na wykresie 1.

Stabilizację lub poprawę wyników BCVA zaobserwowano u 74 pacjentów biorących udział w badaniu (75,5%; Grupa responderów). W tej grupie poprawa BCVA także wystąpiła już po 3 miesiącach ( $61,2 \pm 14,4$  vs.  $66,8 \pm 11,3$ ;  $p < 0,01$ ), ale w przeciwieństwie do całej badanej grupy, w grupie responderów w kolejnych miesiącach obserwowano dalszy jej znamieny statystycznie wzrost ( $66,8 \pm 11,3$  vs.  $71,2 \pm 9,6$ ;  $p < 0,01$ ). W porównaniu z początkiem terapii anty-VEGF, średnia poprawa BCVA w oczach responderów po 12 miesiącach wyniosła 10,0 liter ( $61,2 \pm 14,4$  vs.  $71,2 \pm 9,6$ ;  $p < 0,01$ ). Wyniki przedstawiono graficznie na wykresie 2.

Pogorszenie BCVA wystąpiło u 24 pacjentów spośród tych, którzy ukończyli badanie (24,4%, Grupa non-responderów). W tej grupie pogorszenie BCVA było widoczne już po 3 miesiącach ( $66,5 \pm 12,8$  vs.  $63,3 \pm 13,8$ ,  $p < 0,05$ ) i w kolejnych miesiącach uległo ono dalszej istotnej progresji ( $63,3 \pm 13,8$  vs.  $54,5 \pm 17,3$ ;  $p < 0,01$ ). W okresie 12 miesięcy terapii anty-VEGF, w grupie non-responderów nastąpiło średnie pogorszenie BCVA o 12,0 liter ( $66,5 \pm 12,8$  vs.  $54,5 \pm 17,3$ ;  $p < 0,01$ ). Wyniki przedstawiono graficznie na wykresie 3.

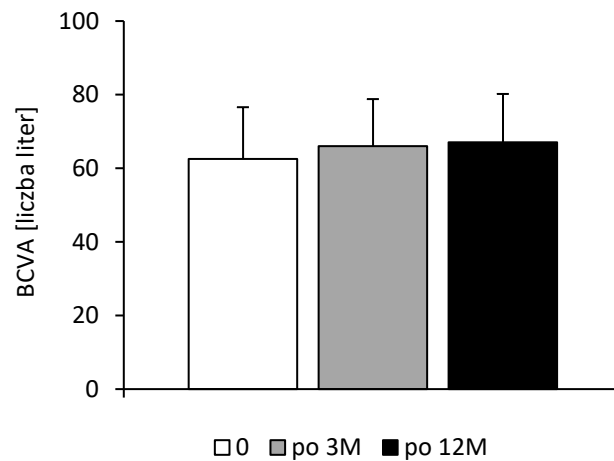


Przed rozpoczęciem terapii anty-VEGF, średnia BCVA w grupie responderów była znamienne gorsza, aniżeli w grupie non-responderów ( $61,2 \pm 14,4$  vs.  $66,5 \pm 12,8$ ;  $p < 0,01$ ). Po 3 miesiącach, różnica ta uległa zniwelowaniu ( $66,8 \pm 11,3$  vs.  $63,3 \pm 13,8$ ; n.s.). Natomiast po 12 miesiącach obserwacji, średnia BCVA w grupie responderów była już istotnie statystycznie lepsza, aniżeli w grupie non-responderów ( $66,8 \pm 11,3$  vs.  $63,3 \pm 13,8$ ; n.s.). Analizę zaprezentowano na wykresie 4.

Dodatkowa analiza uzyskanych wyników pozwoliła także wykazać istotną statystycznie, negatywną zależność pomiędzy początkową BCVA, a wielkością jej zmiany po 12 miesiącach leczenia ( $r = -0,522$ ;  $p < 0,01$ ). Krzywą zależności przedstawiono na wykresie 5.

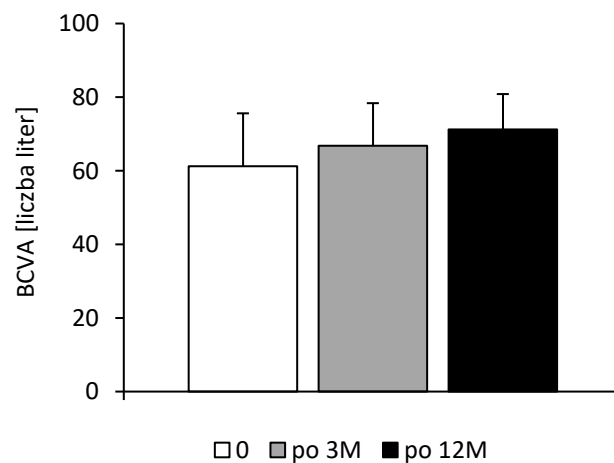
Wykres 1

Zmiany średniej wartości najlepszej skorygowanej ostrości widzenia (BCVA) całej badanej grupy pacjentów (n=98) w okresie 12 miesięcy od rozpoczęcia terapii anti-VEGF. Analiza statystyczna: 3M vs.0,  $p<0,01$ ; 12M vs.0,  $p<0,01$ ; 12M vs.3M, n.s.;



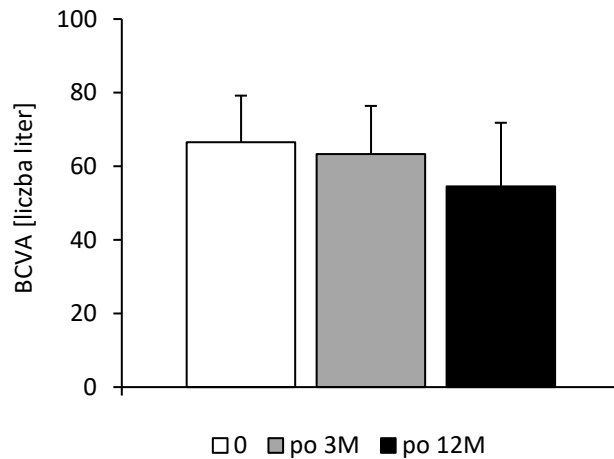
Wykres 2

Zmiany średniej wartości najlepszej skorygowanej ostrości widzenia (BCVA) w grupie responderów (n=74) w okresie 12 miesięcy od rozpoczęcia terapii anti-VEGF. Analiza statystyczna: 3M vs.0,  $p<0,01$ ; 12M vs.0,  $p<0,01$ ; 12M vs.3M,  $p<0,01$ ;



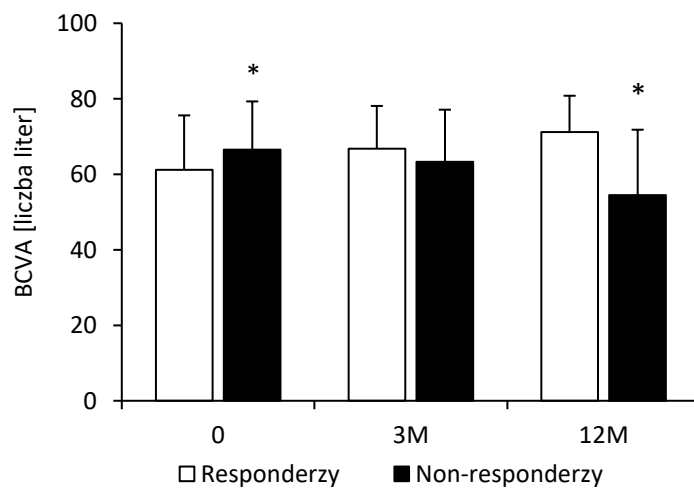
Wykres 3

Zmiany średniej wartości najlepszej skorygowanej ostrości widzenia (BCVA) w grupie non-responderów (n=24) w okresie 12 miesięcy od rozpoczęcia terapii anti-VEGF. Analiza statystyczna: 3M vs.0,  $p < 0,05$ ; 12M vs.0,  $p < 0,01$ ; 12M vs.3M,  $p < 0,01$ ;



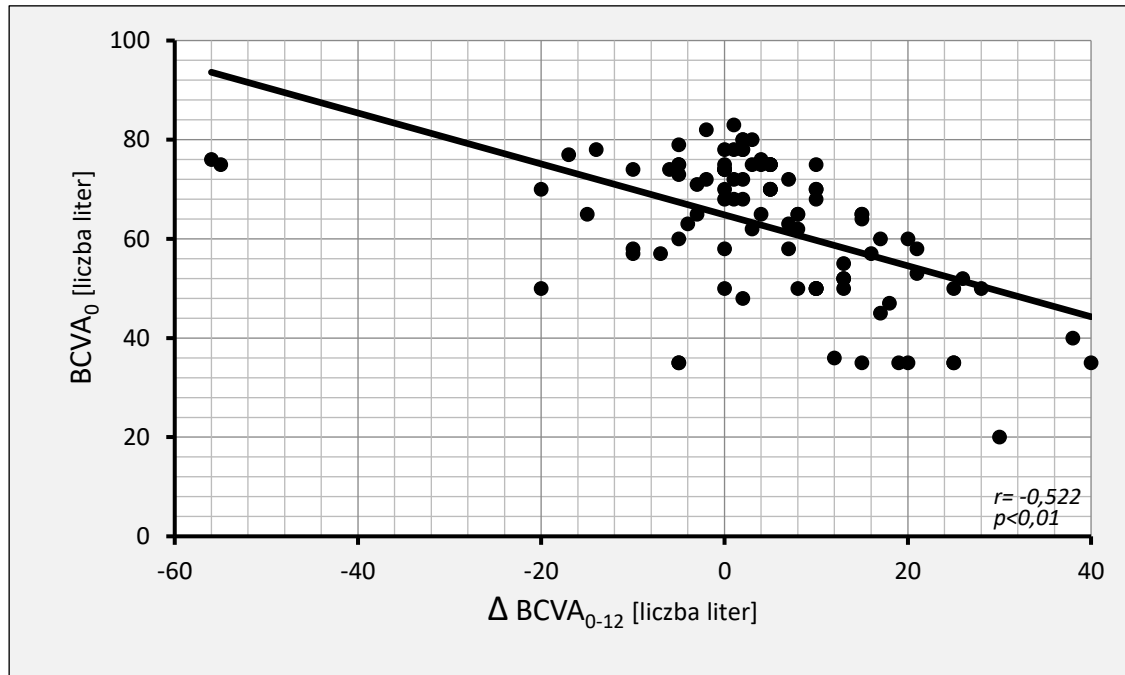
Wykres 4

Porównanie średniej wartości najlepszej skorygowanej ostrości widzenia (BCVA) pomiędzy grupą responderów i non-responderów, przed rozpoczęciem terapii antiVEGF, oraz po 3 i po 12 miesiącach obserwacji. Analiza statystyczna: \*  $p < 0,01$



Wykres 5

Wykres zależności pomiędzy początkową ostrością widzenia ( $BCVA_0$ ), a wielkością jej zmiany ( $\Delta BCVA_{0-12}$ ) po 12 miesiącach terapii preparatami anti-VEGF.



## **4.2. WYNIKI BADAŃ MORFOLOGICZNYCH OCENIAJĄCYCH ZMIANY GRUBOŚCI SIATKÓWKI (CRT) W DOŁKU, GRUBOŚCI MAKSYMALNEJ ORAZ ŚREDNIEJ PRZY UŻYCIU OPTYCZNEJ KOHERENTNEJ TOMOGRAFII:**

### **4.2.1. Zmiany grubości siatkówki w dołku (CRT fovea)**

Analiza całej grupy pacjentów biorących udział w badaniu wykazała znamiennej statystycznie redukcję CRT w dołku. Zmniejszenie się CRT w dołku zaobserwowano już po 3 miesiącach ( $434,60 \pm 214,33$  vs.  $340,13 \pm 185,67$   $\mu\text{m}$ ;  $p < 0,01$ ). Utrzymało się ono przez cały okres 12 miesięcznej obserwacji ( $434,60 \pm 214,33$  vs.  $303,85 \pm 129,92$   $\mu\text{m}$ ;  $p < 0,01$ ). Nie wykazano istotnej różnicy CRT w dołku pomiędzy wynikami uzyskanymi w 3 i 12 miesiącem obserwacji ( $340,13 \pm 185,67$  vs.  $303,85 \pm 129,92$   $\mu\text{m}$ ; n.s.). Średnia redukcja grubości siatkówki w dołku po 12 miesiącach od rozpoczęcia terapii anti-VEGF wyniosła  $130,76$   $\mu\text{m}$ , co odpowiada jej redukcji o 30%. Omawiane wyniki przedstawiono na wykresie 6.

Pozytywny efekt morfologiczny w dołku (brak pogorszenia lub poprawa) wystąpił u 81 pacjentów biorących udział w badaniu (82.65%; Grupa responderów). W tej grupie, średnia redukcja CRT w dołku także wystąpiła już po 3 miesiącach ( $459,80 \pm 222,82$  vs.  $344,62 \pm 192,91$   $\mu\text{m}$ ;  $p < 0,05$ ). Pozytywny efekt terapii utrzymał się do końca okresu obserwacji ( $459,80 \pm 222,82$  vs.  $292,31 \pm 123,34$   $\mu\text{m}$ ;  $p < 0,05$ ), ale nie uległ już dalszej poprawie. Nie obserwowano istotnej statystycznie redukcji CRT w dołku w okresie pomiędzy 3 i 12 miesiącem badania ( $344,62 \pm 192,91$  vs.  $292,31 \pm 123,34$   $\mu\text{m}$ ; n.s.). Średnia redukcja grubości siatkówki w dołku wśród responderów po 12 miesiącach od rozpoczęcia terapii anti-VEGF wyniosła  $167,49$   $\mu\text{m}$ , co odpowiada jej redukcji o ponad 36%. Wyniki przedstawiono graficznie na wykresie 7.

Brak pozytywnego efektu morfologicznego w dołku (zwiększenie się CRT) zaobserwowano po 12 miesiącach u 17 pacjentów (17,35%; Grupa non-responderów). W tej grupie, po 3 miesiącach nie zaobserwowano istotnej zmiany CRT w dołku ( $318,76 \pm 149,48$  vs.  $314,53 \pm 108,26$   $\mu\text{m}$ , n.s.). Nie zanotowano także istotnej zmiany średniej CRT w dołku pomiędzy 3 i 12 miesiącem obserwacji ( $318,76 \pm 149,48$  vs.

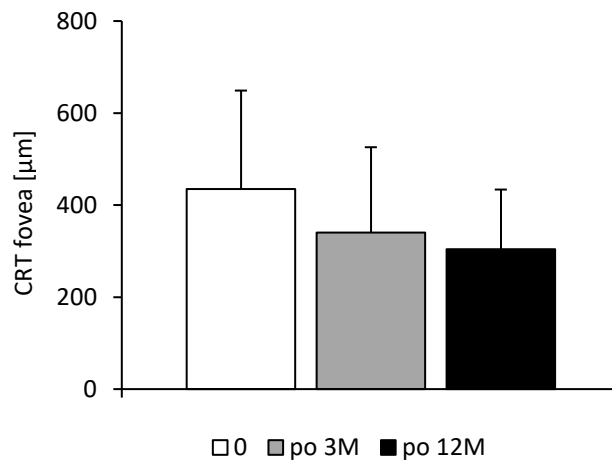
358,82±149,59  $\mu\text{m}$ , n.s.), ale analizując cały 12 miesięczny okres obserwacji, to CRT w dołku w grupie non-responderów uległo znamiennej statystycznie zwiększeniu (358,82±149,59 vs. 314,53±108,26  $\mu\text{m}$ ,  $p<0,01$ ). W okresie 12 miesięcy terapii anti-VEGF, w grupie tej wystąpiło średnie zwiększenie się grubości siatkówki w dołku o 44,29  $\mu\text{m}$ , czyli o 14%. Wyniki przedstawiono graficznie na wykresie 8.

Przed rozpoczęciem terapii anti-VEGF, średnia CRT w dołku w grupie responderów była znamiennej większa, aniżeli w grupie non-responderów (459,80±222,82 vs. 314,53±108,26  $\mu\text{m}$ ;  $p<0,01$ ). Po 3 miesiącach, różnica ta uległa zniwelowaniu (344,62±192,91 vs. 318,76±149,48  $\mu\text{m}$ ; n.s.). Natomiast po 12 miesiącach obserwacji, średnia grubość siatkówki w dołku w grupie responderów była już istotnie statystycznie mniejsza, aniżeli w grupie non-responderów (292,31±123,34 vs. 358,82±149,59  $\mu\text{m}$ ;  $p<0,05$ ). Analizę zaprezentowano na wykresie 9.

Dodatkowa analiza uzyskanych wyników pozwoliła także wykazać istotną statystycznie, negatywną zależność pomiędzy początkową wartością CRT w dołku, a wielkością jej redukcji po 12 miesiącach leczenia ( $r = -0,796$ ;  $p<0,01$ ). Krzywą zależności przedstawiono na wykresie 10.

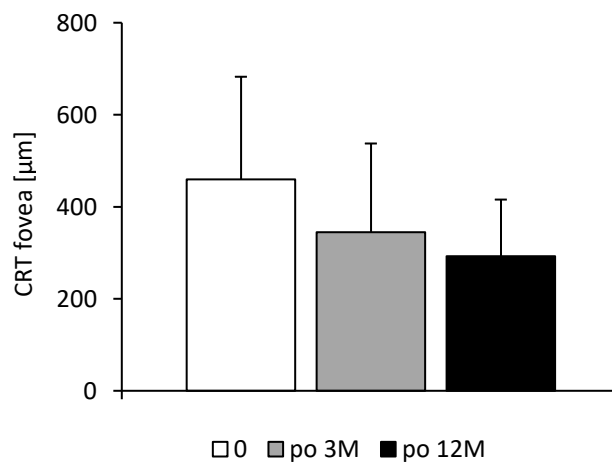
Wykres 6

Zmiany średniej grubości siatkówki w dołku (CRT fovea) w całej badanej grupie pacjentów (n=98) w okresie 12 miesięcy od rozpoczęcia terapii anti-VEGF. Analiza statystyczna: 3M vs.0,  $p < 0,01$ ; 12M vs.0,  $p < 0,01$ ; 12M vs.3M, n.s.;



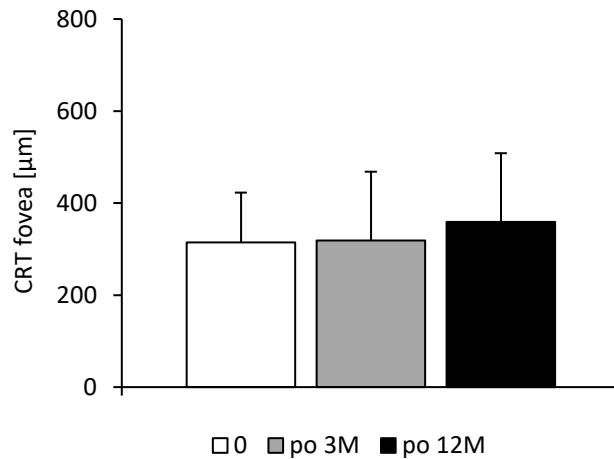
Wykres 7

Zmiany średniej grubości siatkówki w dołku (CRT fovea) w grupie responderów (n=81) w okresie 12 miesięcy od rozpoczęcia terapii anti-VEGF. Analiza statystyczna: 3M vs.0,  $p < 0,05$ ; 12M vs.0,  $p < 0,05$ ; 12M vs.3M, n.s.;



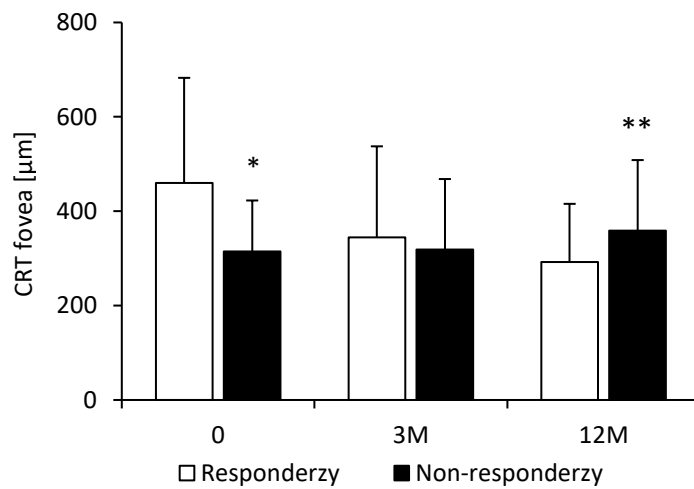
Wykres 8

Zmiany średniej grubości siatkówki w dołku (CRT fovea) w grupie non-responderów (n=17) w okresie 12 miesięcy od rozpoczęcia terapii anti-VEGF. Analiza statystyczna: 3M vs.0, n.s.; 12M vs.0,  $p<0,01$ ; 12M vs.3M, n.s.;



Wykres 9

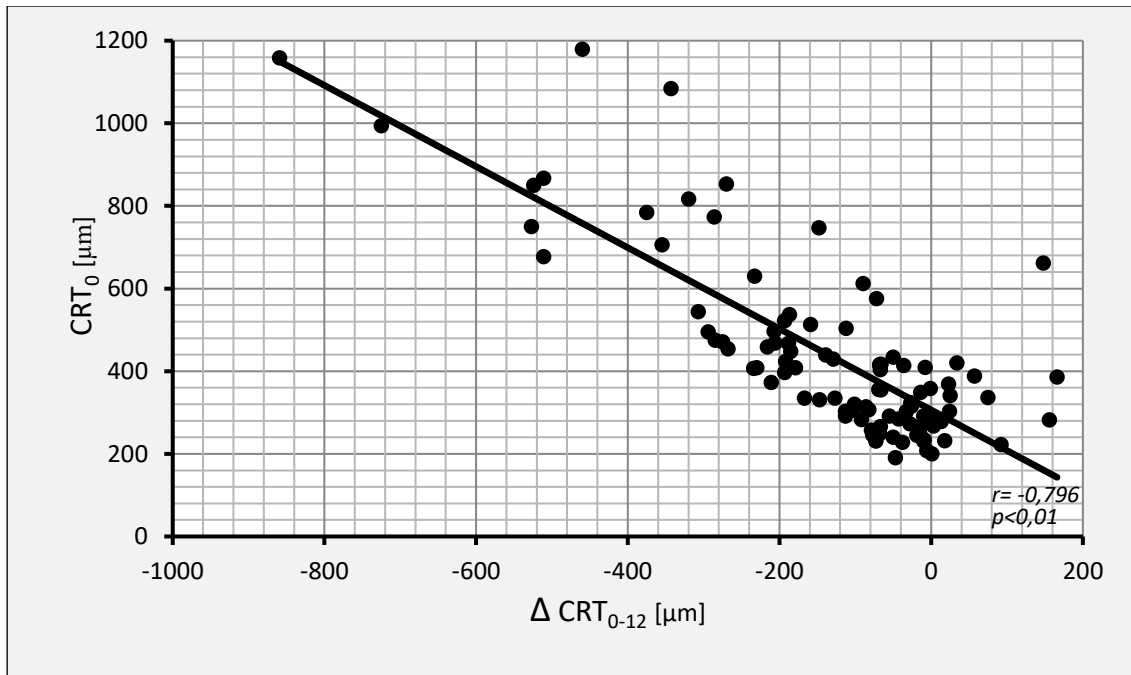
Porównanie średniej grubości siatkówki w dołku (CRT fovea) pomiędzy grupą responderów i non-responderów, przed rozpoczęciem terapii anti-VEGF, oraz po 3 i po 12 miesiącach obserwacji. Analiza statystyczna: \*  $p<0,01$ ; \*\*  $p<0,05$





Wykres 10

Wykres zależności pomiędzy centralną grubością siatkówki (w dołku) przed rozpoczęciem leczenia ( $CRT_0$ ), a wielkością jej zmiany ( $\Delta CRT_{0-12}$ ) po 12 miesiącach terapii preparatami anti-VEGF.



#### 4.2.2. Zmiany maksymalnej grubości siatkówki (CRT max)

Efekt morfologiczny terapii anti-VEGF oceniono także na podstawie zmian maksymalnej CRT. Analiza całej grupy pacjentów biorących udział w badaniu dowiodła znamiennej statystycznie redukcji CRT max. Zmniejszenie się maksymalnej CRT zanotowano po 3 miesiącach ( $581,35 \pm 201,96$  vs.  $481,00 \pm 177,21$   $\mu\text{m}$ ;  $p < 0,01$ ) i utrzymało się ono do czasu zakończenia okresu obserwacji ( $581,35 \pm 201,96$  vs.  $450,05 \pm 146,58$   $\mu\text{m}$ ;  $p < 0,01$ ). Nie wykazano istotnej różnicy CRT max pomiędzy wynikami uzyskanymi w 3 i 12 miesiącem obserwacji ( $481,00 \pm 177,21$  vs.  $450,05 \pm 146,58$   $\mu\text{m}$ ; n.s.). Średnia redukcja maksymalnej grubości siatkówki w całej badanej grupie po 12 miesiącach terapii anti-VEGF wyniosła 131,3  $\mu\text{m}$ , co odpowiada jej redukcji o prawie 23%. Omawiane wyniki przedstawiono na wykresie 11.

Pozytywny efekt morfologiczny wystąpił u 86 pacjentów biorących udział w badaniu (87,75%; Grupa responderów). W tej grupie, średnia redukcja CRT max była również istotna po 3 miesiącach ( $595,69 \pm 201,98$  vs.  $483,79 \pm 176,68$   $\mu\text{m}$ ;  $p < 0,01$ ), a efekt ten uległ dalszej progresji po 12 miesiącach ( $483,79 \pm 176,68$  vs.  $436,24 \pm 126,15$   $\mu\text{m}$ ;  $p < 0,01$ ). Średnia redukcja CRT max wśród responderów od rozpoczęcia terapii anti-VEGF do zakończenia okresu obserwacji wyniosła 159,45  $\mu\text{m}$  ( $595,69 \pm 201,98$  vs.  $436,24 \pm 126,15$   $\mu\text{m}$ ;  $p < 0,01$ ), co odpowiada jej redukcji o prawie 27%. Wyniki przedstawiono graficznie na wykresie 12.

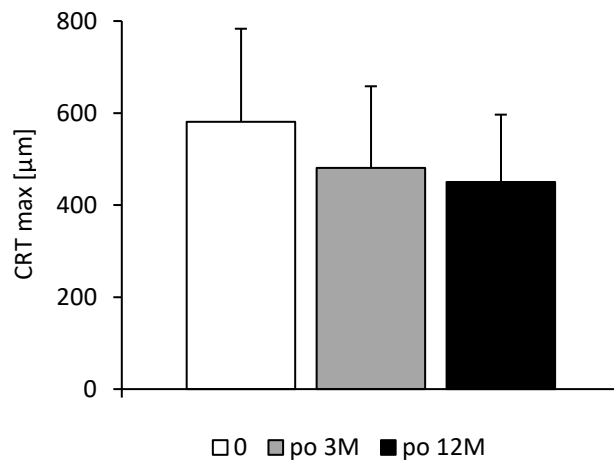
Brak poprawy morfologicznej w zakresie CRT max wystąpił po 12 miesiącach u 12 pacjentów (12,25%; Grupa non-responderów). W tej grupie, po 3 miesiącach nie zaobserwowano istotnej zmiany CRT max ( $461,00 \pm 187,63$  vs.  $478,58 \pm 176,99$   $\mu\text{m}$ , n.s.). Zanotowano natomiast istotny wzrost średniej CRT max pomiędzy 3 i 12 miesiącem obserwacji ( $478,58 \pm 176,99$  vs.  $549,00 \pm 233,05$   $\mu\text{m}$ ,  $p < 0,01$ ), a analizując cały 12 miesięczny okres obserwacji, CRT max w grupie non-responderów uległo znamiennej statystycznie zwiększeniu ( $549,00 \pm 233,05$  vs.  $478,58 \pm 176,99$   $\mu\text{m}$ ,  $p < 0,01$ ). W okresie 12 miesięcy terapii anti-VEGF, w grupie tej wystąpiło średnie zwiększenie się maksymalnej

grubości siatkówki o 70,42  $\mu\text{m}$ , czyli o prawie 13%. Wyniki przedstawiono graficznie na wykresie 13.

Przed rozpoczęciem terapii anty-VEGF, średnia CRT max w grupie responderów nie była znamienne większa, aniżeli w grupie non-responderów, ale zanotowana różnica była na granicy znamienności statystycznej (595,69 $\pm$ 201,98 vs. 478,58 $\pm$ 176,99  $\mu\text{m}$ , p=0,059). Po 3 miesiącach, różnica ta zniknęła całkowicie (483,79 $\pm$ 176,68 vs. 461,00 $\pm$ 187,63  $\mu\text{m}$ ; n.s.). Natomiast po 12 miesiącach obserwacji, CRT max w grupie responderów była już istotnie statystycznie mniejsza, aniżeli w grupie non-responderów (436,24 $\pm$ 126,15 vs. 549,00 $\pm$ 233,05  $\mu\text{m}$ ; p<0,02). Analizę zaprezentowano na wykresie 14.

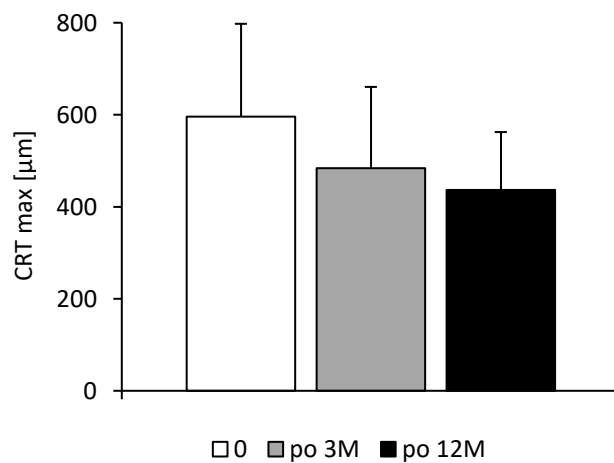
Wykres 11

Zmiany maksymalnej grubości siatkówki (CRT max) w całej badanej grupie pacjentów (n=98) w okresie 12 miesięcy od rozpoczęcia terapii anti-VEGF. Analiza statystyczna: 3M vs.0,  $p<0,01$ ; 12M vs.0,  $p<0,01$ ; 12M vs.3M, n.s.;



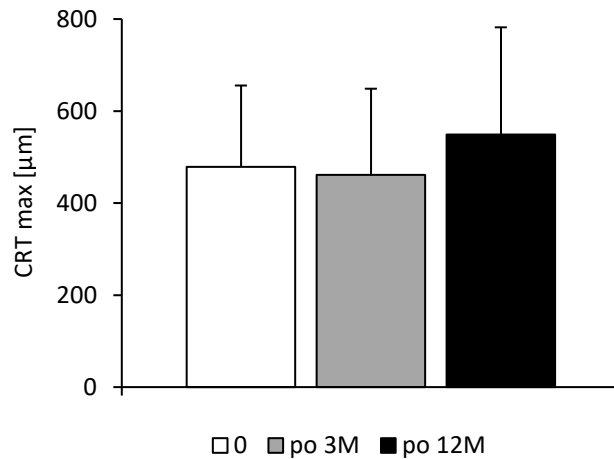
Wykres 12

Zmiany maksymalnej grubości siatkówki (CRT max) w grupie responderów (n=86) w okresie 12 miesięcy od rozpoczęcia terapii anti-VEGF. Analiza statystyczna: 3M vs.0,  $p<0,01$ ; 12M vs.0,  $p<0,01$ ; 12M vs.3M,  $p<0,01$ ;



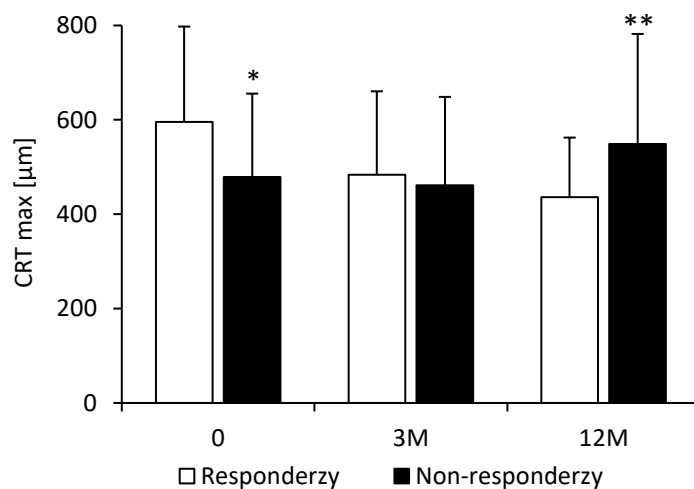
Wykres 13

Zmiany maksymalnej grubości siatkówki (CRT max) w grupie non-responderów (n=12) w okresie 12 miesięcy od rozpoczęcia terapii anti-VEGF. Analiza statystyczna: 3M vs.0, n.s.; 12M vs.0,  $p<0,01$ ; 12M vs.3M,  $p<0,01$ ;



Wykres 14

Porównanie maksymalnej grubości siatkówki (CRT max) pomiędzy grupą responderów i non-responderów, przed rozpoczęciem terapii antiVEGF, oraz po 3 i po 12 miesiącach obserwacji. Analiza statystyczna: \*  $p=0,059$ ; \*\*  $p<0,02$



#### 4.2.3. Zmiany średniej grubości siatkówki (CRT mean)

W pracy oceniono również zmiany średniej CRT. Redukcja CRT mean pod wpływem leczenia anti-VEGF także była znamienna statystycznie już po 3 miesiącach ( $294,95 \pm 34,20$  vs.  $270,37 \pm 26,49$   $\mu\text{m}$ ;  $p < 0,01$ ). W kolejnych miesiącach nie zanotowano dalszej istotnej redukcji CRT mean ( $270,37 \pm 26,49$  vs.  $268,15 \pm 22,21$   $\mu\text{m}$ ; n.s.), ale uzyskany pierwotnie pozytywny efekt utrzymał się już do końca okresu obserwacji ( $294,95 \pm 34,20$  vs.  $268,15 \pm 22,21$   $\mu\text{m}$ ;  $p < 0,01$ ). Średnia redukcja CRT mean w całej badanej grupie po 12 miesiącach terapii anti-VEGF wyniosła  $26,8$   $\mu\text{m}$ , co odpowiada jej redukcji o 9%. Wyniki przedstawiono na wykresie 15.

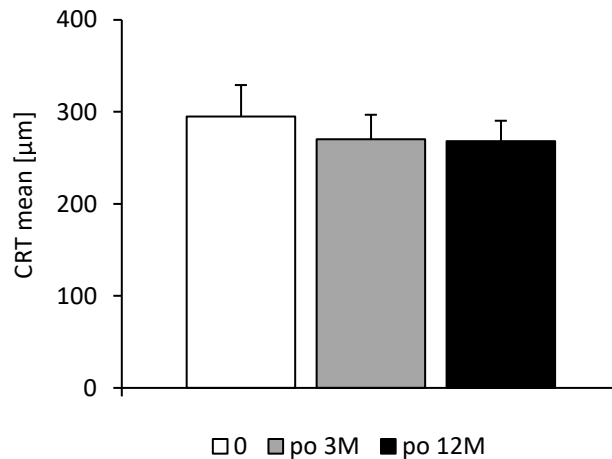
Omawiany pozytywny efekt morfologiczny wystąpił u 84 pacjentów biorących udział w badaniu (85,71%; Grupa responderów). W tej grupie, średnia redukcja CRT mean była również istotna już po 3 miesiącach ( $298,11 \pm 33,85$  vs.  $269,19 \pm 27,66$   $\mu\text{m}$ ;  $p < 0,01$ , ale efekt ten w 12 miesiącu obserwacji nie uległ już dalszej istotnej poprawie ( $269,19 \pm 27,66$  vs.  $265,74 \pm 21,06$   $\mu\text{m}$ ; n.s.). Niemniej, po 12 miesiącach obserwacji, średnia grubość siatkówki było nadal była nadal znamiennej mniejsza, aniżeli przed rozpoczęciem terapii ( $298,11 \pm 33,85$  vs.  $265,74 \pm 21,06$   $\mu\text{m}$ ;  $p < 0,01$ ). Średnie zmniejszenie się CRT mean wśród grupy responderów, od rozpoczęcia terapii anti-VEGF do zakończenia okresu obserwacji, wyniosła  $33,37$   $\mu\text{m}$ , co odpowiada jej redukcji o ponad 11%. Wyniki przedstawiono graficznie na wykresie 16.

Brak poprawy morfologicznej w zakresie CRT mean wystąpił po 12 miesiącach u 14 pacjentów (14,29%; Grupa non-responderów). W omawianej grupie, po 3 miesiącach nie zaobserwowano istotnej zmiany CRT mean ( $271,08 \pm 25,72$  vs.  $279,00 \pm 16,65$   $\mu\text{m}$ , n.s.). Nie zanotowano także istotnej zmiany CRT mean pomiędzy 3 i 12 miesiącem obserwacji ( $279,00 \pm 16,65$  vs.  $285,23 \pm 23,11$   $\mu\text{m}$ , n.s.), ale analizując cały 12 miesięczny okres obserwacji, CRT mean w grupie non-responderów uległo znamiennej statystycznie zwiększeniu ( $271,08 \pm 25,72$  vs.  $285,23 \pm 23,11$   $\mu\text{m}$ ,  $p < 0,01$ ). W okresie 12 miesięcy terapii anti-VEGF, w grupie tej wystąpiło średnie zwiększenie się CRT mean o  $14,15$   $\mu\text{m}$ , czyli o prawie 5%. Wyniki przedstawiono graficznie na wykresie 17.

Przed rozpoczęciem terapii anty-VEGF, średnia CRT mean w grupie responderów była znacząco większa, niżeli w grupie non-responderów ( $298,11 \pm 33,85$  vs.  $271,08 \pm 25,72$   $\mu\text{m}$ ,  $p < 0,01$ ). Po 3 miesiącach, różnica ta uległa niwelacji ( $269,19 \pm 27,66$  vs.  $279,00 \pm 16,65$   $\mu\text{m}$ , n.s.). Natomiast po 12 miesiącach obserwacji, CRT mean w grupie responderów była już istotnie statystycznie mniejsza, niżeli w grupie non-responderów ( $265,74 \pm 21,06$  vs.  $285,23 \pm 23,11$   $\mu\text{m}$ ;  $p < 0,01$ ). Analizę zaprezentowano na wykresie 18.

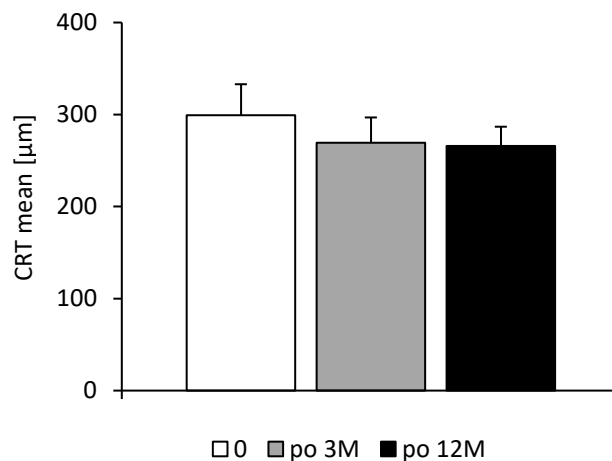
Wykres 15

Zmiany średniej grubości siatkówki (CRT mean) w całej badanej grupie pacjentów (n=98) w okresie 12 miesięcy od rozpoczęcia terapii anti-VEGF. Analiza statystyczna: 3M vs.0,  $p<0,01$ ; 12M vs.0,  $p<0,01$ ; 12M vs.3M, n.s.;



Wykres 16

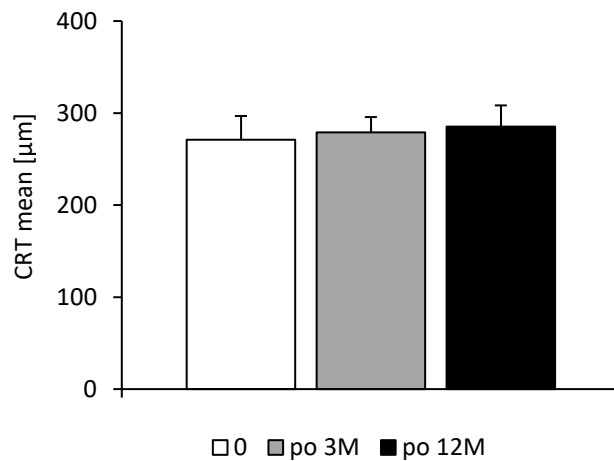
Zmiany średniej grubości siatkówki (CRT mean) w grupie responderów (n=84) w okresie 12 miesięcy od rozpoczęcia terapii anti-VEGF. Analiza statystyczna: 3M vs.0,  $p<0,01$ ; 12M vs.0,  $p<0,01$ ; 12M vs.3M, n.s.;





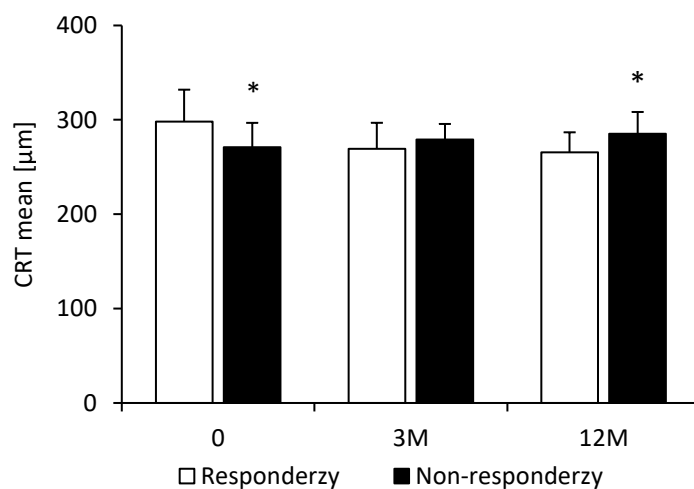
Wykres 17

Zmiany średniej grubości siatkówki (CRT mean) w grupie non-responderów (n=14) w okresie 12 miesięcy od rozpoczęcia terapii anti-VEGF. Analiza statystyczna: 3M vs.0, n.s.; 12M vs.0, p<0,01; 12M vs.3M, n.s.;



Wykres 18

Porównanie średniej grubości siatkówki (CRT mean) pomiędzy grupą responderów i non-responderów, przed rozpoczęciem terapii antiVEGF, oraz po 3 i po 12 miesiącach obserwacji. Analiza statystyczna: \* p<0,01;



#### **4.3. ANALIZA STATYSTYCZNA BADANYCH CZYNNIKÓW RYZYKA CHOROÓB UKŁADU SERCOWO-NACZYNIOWEGO W BADANEJ POPULACJI:**

Spośród analizowanych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, najpowszechniejszym w badanej populacji pacjentów był starszy wiek. Pacjenci w wieku  $\geq 70$  r.ż. stanowili 78,6% wszystkich pacjentów biorących udział w badaniu. Powszechnie występującym czynnikiem ryzyka było także nadciśnienie tętnicze (70,4% pacjentów), hipercholesterolemia (51,2% pacjentów) i otyłość (36,7% pacjentów). Najrzadziej występującymi czynnikami ryzyka w badanej populacji pacjentów była dyslipidemia aterogenna (9,2% pacjentów) i obciążenie rodzinne (17,3% pacjentów). Procentowe występowanie badanych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego w badanej grupie przedstawiono na wykresie 19, na którym dodatkowo umieszczono składowe lipidogramu, a także dla porównania przedstawiono procentowe występowanie badanych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego w populacji ogólnej osób starszych  $\geq 70$  r.ż. (wg WOBASZ Senior, PolSenior [30,88,257,259]).

W tabeli 2 przedstawiono wartości średnie niektórych z analizowanych czynników ryzyka w badanej populacji (n=98), w tym także wszystkie składowe lipidogramu.

### Wykres 19

Procentowe występowanie badanych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego w badanej grupie pacjentów (n=98), oraz porównanie z odsetkiem obserwowanym w populacji osób starszych  $\geq 70$  r.ż. Analiza statystyczna: \*  $p < 0.01$ .

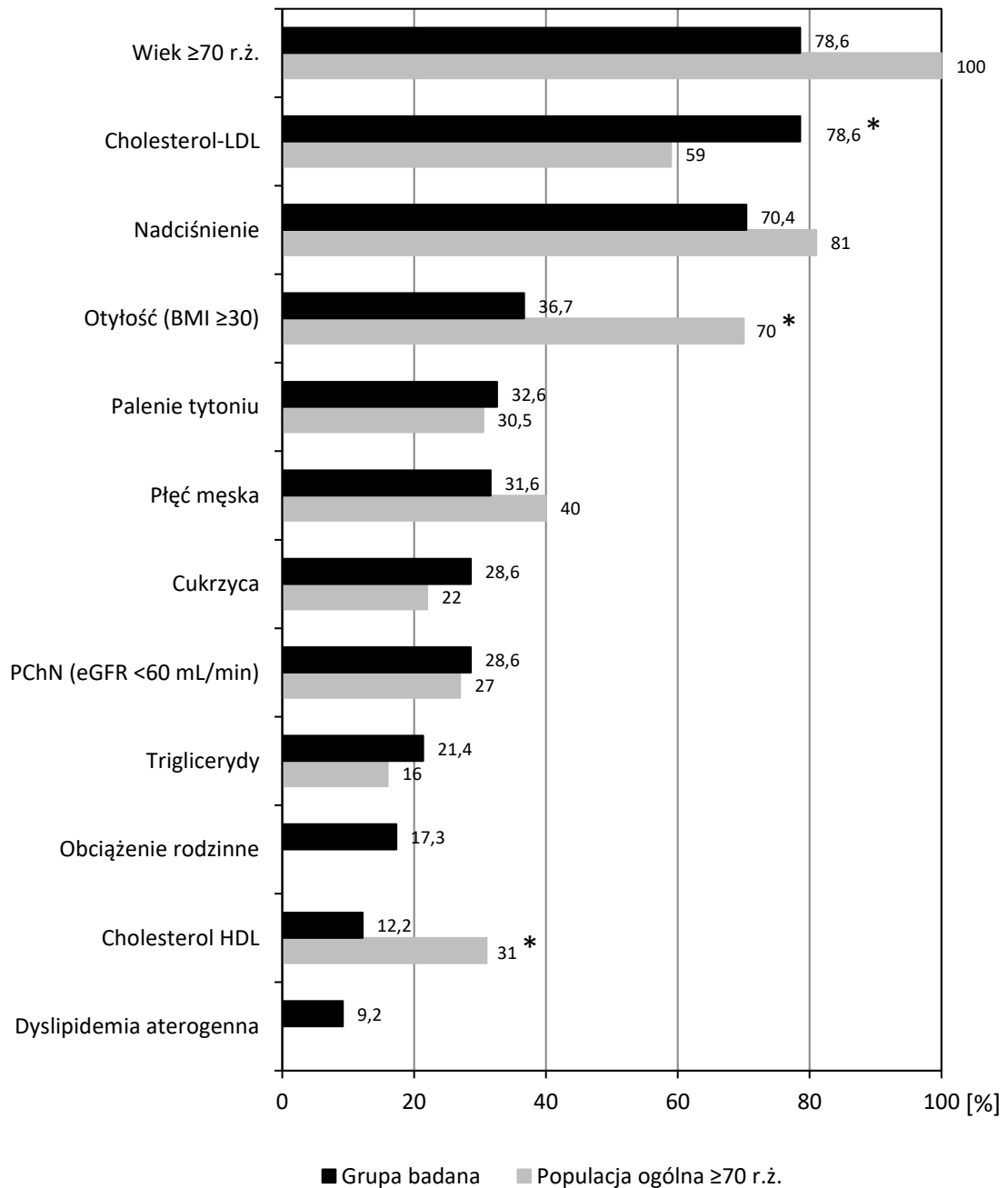


Tabela 2

Wartości średnie niektórych z analizowanych czynników ryzyka w badanej populacji (n=98).

<b>Parametr</b>	<b>Średnia±SD</b>
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	28,5±4,2
Cholesterol całkowity [mg/dl]	197,0±56,5
Cholesterol LDL [mg/dl]	109,8±49,3
Cholesterol HDL [mg/dl]	63,5±17,7
Triglicerydy [mg/dl]	118,5±61,0
eGFR [ml/min/1.73m <sup>2</sup> ]	56,1±8,1

#### **4.4. ANALIZA WPLYWU POSZCZEGÓLNYCH CZYNNIKÓW RYZYKA UKŁADU SERCOWO-NACZYNIOWEGO NA EFEKTYWNOŚĆ CZYNNOSCIOWĄ I MORFOLOGICZNĄ TERAPII ANTY-VEGF:**

##### **4.4.1. Płeć pacjenta**

Analiza całej grupy pacjentów biorących udział w badaniu nie wykazała wpływu płci pacjenta na efektywność prowadzonego leczenia anty-VEGF. Nie obserwowano znamiennej zależności pomiędzy płcią, a poprawą czynnościową (BCVA) lub morfologiczną (CRT) u pacjentów z AMD poddanych terapii. Nie było także istotnych różnic pomiędzy mężczyznami i kobietami w odsetku responderów, ani w zakresie BCVA, ani w zakresie CRT. Wyniki przedstawiono graficznie na wykresie 20.

##### **4.4.2. Wiek pacjenta**

Analiza pacjentów biorących udział w badaniu nie wykazała także istotnego wpływu wieku pacjenta na efektywność prowadzonego leczenia anty-VEGF. Poprawa czynnościowa (BCVA) i morfologiczna (CRT) u pacjentów poddanych terapii była podobna w grupie pacjentów powyżej i poniżej 70 r.ż. Odsetek responderów w zakresie BCVA, jak również w zakresie CRT, był także podobny. Wyniki przedstawiono graficznie na wykresie 21.

##### **4.4.3. Nadciśnienie tętnicze**

W badanej grupie pacjentów zaobserwowano, że nadciśnienie tętnicze ma wpływ na efektywność prowadzonej terapii anty-VEGF. Poprawa czynnościowa (BCVA) była istotnie mniejsza w grupie pacjentów z nadciśnieniem tętniczym ( $2,3 \pm 14,7$  vs.  $10,1 \pm 11,9$  liter;  $p < 0,01$ ). Statystycznie mniejsza była również w tej grupie redukcja średniej grubości siatkówki ( $22,5 \pm 31,1$  vs.  $36,9 \pm 37,6$   $\mu\text{m}$ ;  $p < 0,05$ ), chociaż nie wykazano, aby nadciśnienie tętnicze miało wpływ na zmiany maksymalnej grubości siatkówki i grubości siatkówki w dołku. Odsetek responderów w zakresie BCVA był większy w grupie pacjentów bez nadciśnienia tętniczego ( $89,7$  vs.  $69,6\%$ ;  $p < 0,05$ ). Odsetek responderów w

zakresie CRT był w grupie z nadciśnieniem i bez nadciśnienia podobny. Wyniki przedstawiono graficznie na wykresie 22.

#### **4.4.4. Cukrzyca**

Analiza całej grupy pacjentów biorących udział w badaniu nie wykazała wpływu cukrzycy na efektywność prowadzonego leczenia anti-VEGF. Nie obserwowano znamiennej zależności pomiędzy występowaniem cukrzycy, a stopniem poprawy czynnościowej (BCVA) lub morfologicznej (CRT) u pacjentów z wysiękową postacią AMD poddanych terapii. Obecność cukrzycy nie miała także istotnego wpływu na odsetek responderów, ani w zakresie BCVA, ani w zakresie CRT. Wyniki przedstawiono graficznie na wykresie 23.

#### **4.4.5. Otyłość**

Analiza pacjentów biorących udział w badaniu nie wykazała także istotnego wpływu otyłości pacjenta na efektywność prowadzonego leczenia anti-VEGF. Poprawa czynnościowa (BCVA) i morfologiczna (CRT) u pacjentów poddanych terapii była podobna w grupie pacjentów z BMI powyżej i poniżej 30 kg/m<sup>2</sup>. Odsetek responderów w zakresie BCVA, jak również w zakresie CRT, był także podobny. Wyniki przedstawiono graficznie na wykresie 24.

#### **4.4.6. Palenie tytoniu**

Przeprowadzona analiza pacjentów biorących udział w badaniu nie dowiodła również istotnego wpływu palenia tytoniu na efektywność prowadzonego leczenia anti-VEGF. Poprawa czynnościowa (BCVA) i morfologiczna (CRT) u pacjentów poddanych terapii była podobna w grupie pacjentów, którzy palą papierosy i/lub porzucili palenia w okresie ostatnich 20 lat oraz w grupie pacjentów, którzy nigdy nie palili. Odsetek responderów w zakresie BCVA, jak również w zakresie CRT, był także w obu grupach podobny. Wyniki przedstawiono graficznie na wykresie 25.

#### **4.4.7. Hipercholesterolemia LDL**

W badanej grupie pacjentów zaobserwowano, że frakcja LDL cholesterolu miała wpływ na efektywność prowadzonej terapii anti-VEGF. Nie miała ona wprawdzie istotnego wpływu na poprawę czynnościową (BCVA), jednakże w grupie pacjentów ze stężeniem cholesterolu LDL w surowicy  $<115$  mg/dl, redukcja grubości siatkówki w dołku ( $192,6 \pm 178,6$  vs.  $113,9 \pm 169,5$   $\mu\text{m}$ ;  $p < 0,05$ ) oraz redukcja maksymalnej grubości siatkówki ( $194,2 \pm 170,3$  vs.  $114,1 \pm 136,3$   $\mu\text{m}$ ;  $p < 0,02$ ) były istotnie większe, aniżeli w grupie pacjentów ze stężeniem LDL w surowicy  $>115$  mg/dl (lub przyjmujących statyny). Nie wykazano, aby stężenie cholesterolu LDL miało wpływ na zmiany średniej grubości siatkówki. Obecność hipercholesterolemii nie miała istotnego wpływu na odsetek responderów, ani w zakresie BCVA, ani w zakresie CRT. Wyniki przedstawiono graficznie na wykresie 26.

#### **4.4.8. Dyslipidemia aterogenna**

Analiza całej grupy pacjentów biorących udział w badaniu nie wykazała wpływu dyslipidemii aterogennej na efektywność prowadzonego leczenia anti-VEGF. Nie obserwowano znamiennej zależności pomiędzy występowaniem dyslipidemii aterogennej, a stopniem poprawy czynnościowej (BCVA) lub morfologicznej (CRT) u pacjentów z wysiękową postacią AMD poddanych terapii. Obecność dyslipidemii aterogennej nie miała także istotnego wpływu na odsetek responderów, ani w zakresie BCVA, ani w zakresie CRT. Wyniki przedstawiono graficznie na wykresie 27.

#### **4.4.9. Przewlekła choroba nerek**

W badanej grupie pacjentów zaobserwowano, że przewlekła choroba nerek (PChN) ma negatywny wpływ na poprawę czynnościową (BCVA) podczas prowadzonej terapii anti-VEGF. Poprawa BCVA była istotnie mniejsza w grupie pacjentów z PChN ( $2,0 \pm 7,7$  vs.  $5,6 \pm 16,2$  liter;  $p < 0,05$ ). PChN nie miała natomiast wpływu na efekt morfologiczny prowadzonego leczenia. Redukcja grubości siatkówki, zarówno średniej,

maksymalnej, jak i w dołku były podobne niezależnie od obecności PChN. Także odsetek responderów w grupach pacjentów z eGFR poniżej i powyżej 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> był podobny, zarówno zakresie BCVA, jak i w zakresie CRT. Wyniki przedstawiono graficznie na wykresie 28.

#### **4.4.10. Obciążenie rodzinne**

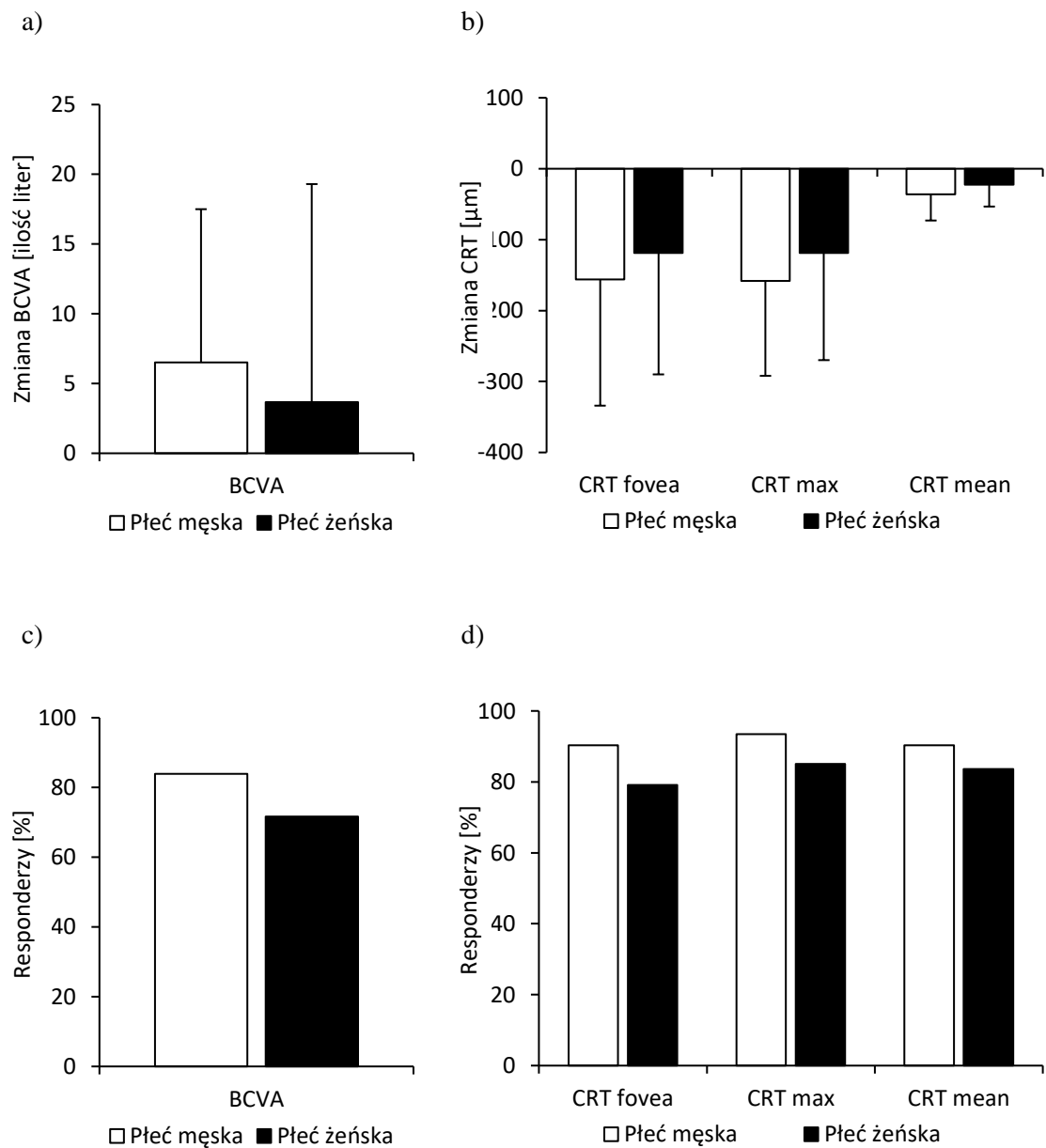
Przeprowadzona analiza pacjentów biorących udział w badaniu nie dowiodła istotnego wpływu obciążenia rodzinnego chorobami układu sercowo-naczyniowego na efektywność prowadzonego leczenia anty-VEGF. Poprawa czynnościowa (BCVA) i morfologiczna (CRT) u pacjentów poddanych terapii była podobna niezależnie od występowania tego czynnika ryzyka. Odsetek responderów w zakresie BCVA, jak również w zakresie CRT, był także w obu grupach podobny. Wyniki przedstawiono graficznie na wykresie 29.

Dane statystyczne dotyczące analizy zależności pomiędzy badanymi czynnikami ryzyka, a efektywnością czynnościową i morfologiczną terapii anty-VEGF przedstawiono zbiorczo w tabeli 3.



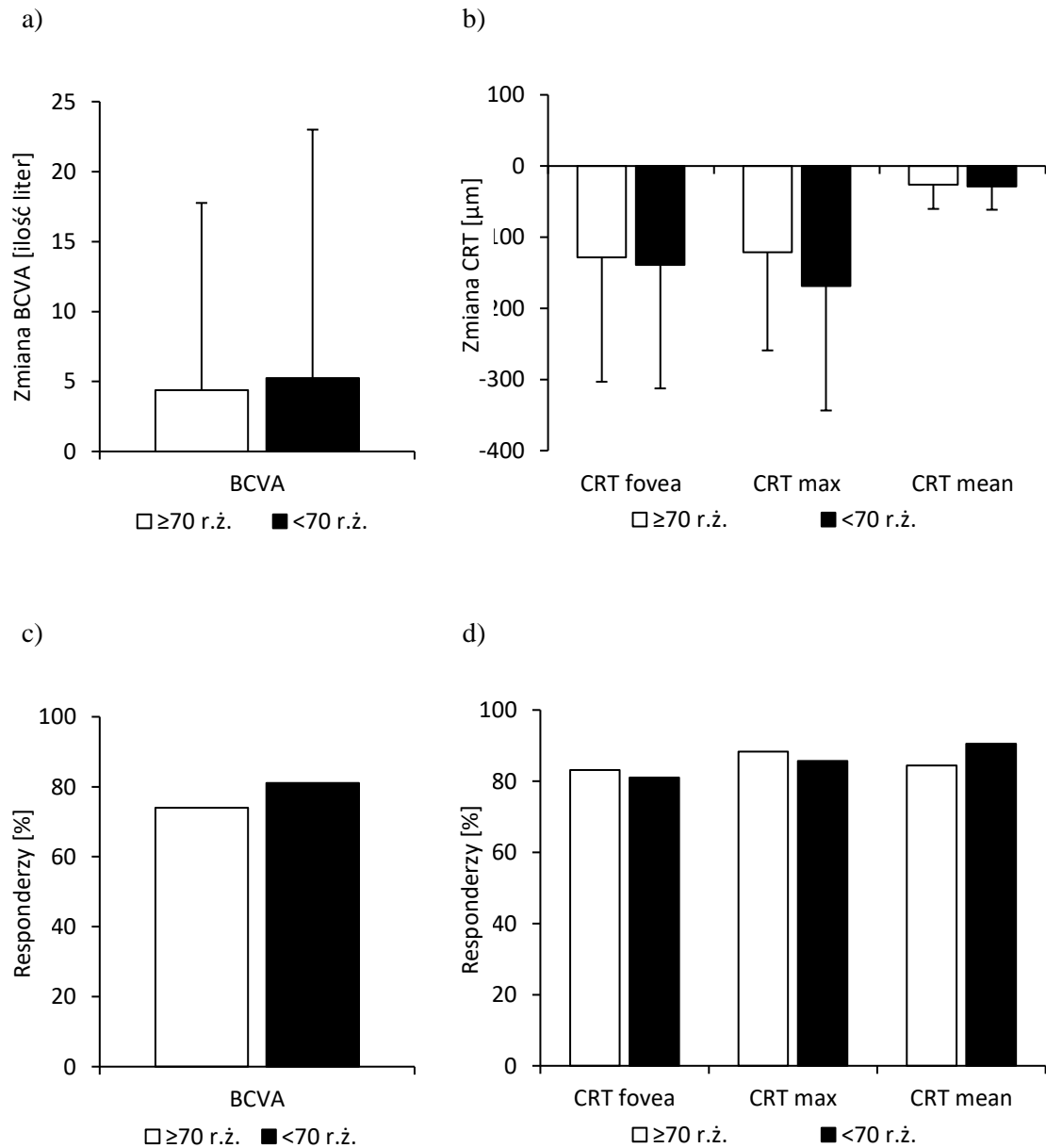
Wykres 20

Wpływ płci pacjenta na zmiany: a) najlepszej skorygowanej ostrości widzenia (BCVA) i b) grubości siatkówki (CRT), w całej badanej grupie pacjentów (n=98), a także na odsetek responderów w zakresie: c) najlepszej skorygowanej ostrości widzenia (BCVA), i d) grubości siatkówki (CRT), po 12 miesiącach terapii anti-VEGF.



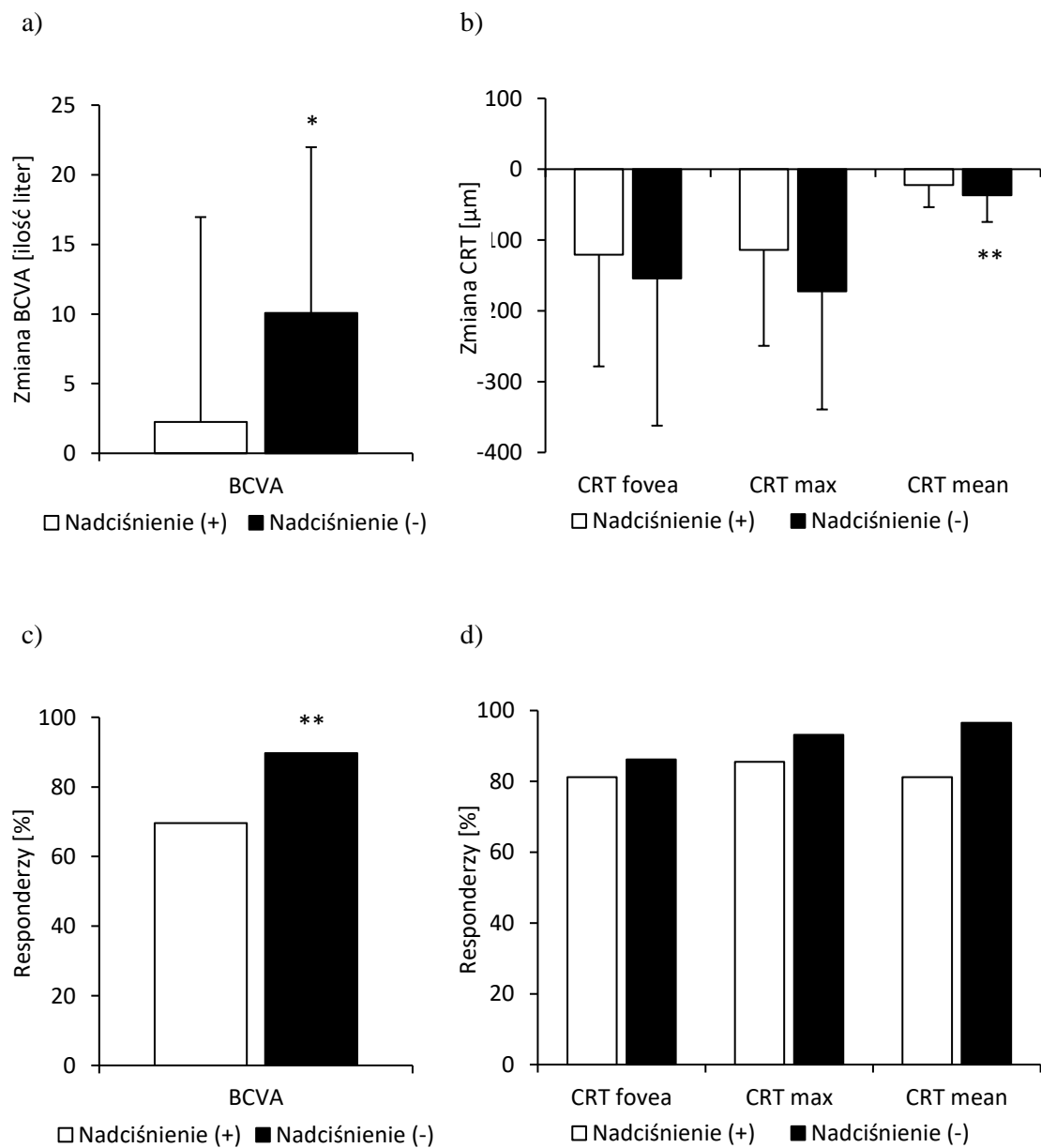
Wykres 21

Wpływ wieku pacjenta na zmiany: a) najlepszej skorygowanej ostrości widzenia (BCVA) i b) grubości siatkówki (CRT), w całej badanej grupie pacjentów (n=98), a także na odsetek responderów w zakresie: c) najlepszej skorygowanej ostrości widzenia (BCVA), i d) grubości siatkówki (CRT), po 12 miesiącach terapii anti-VEGF.



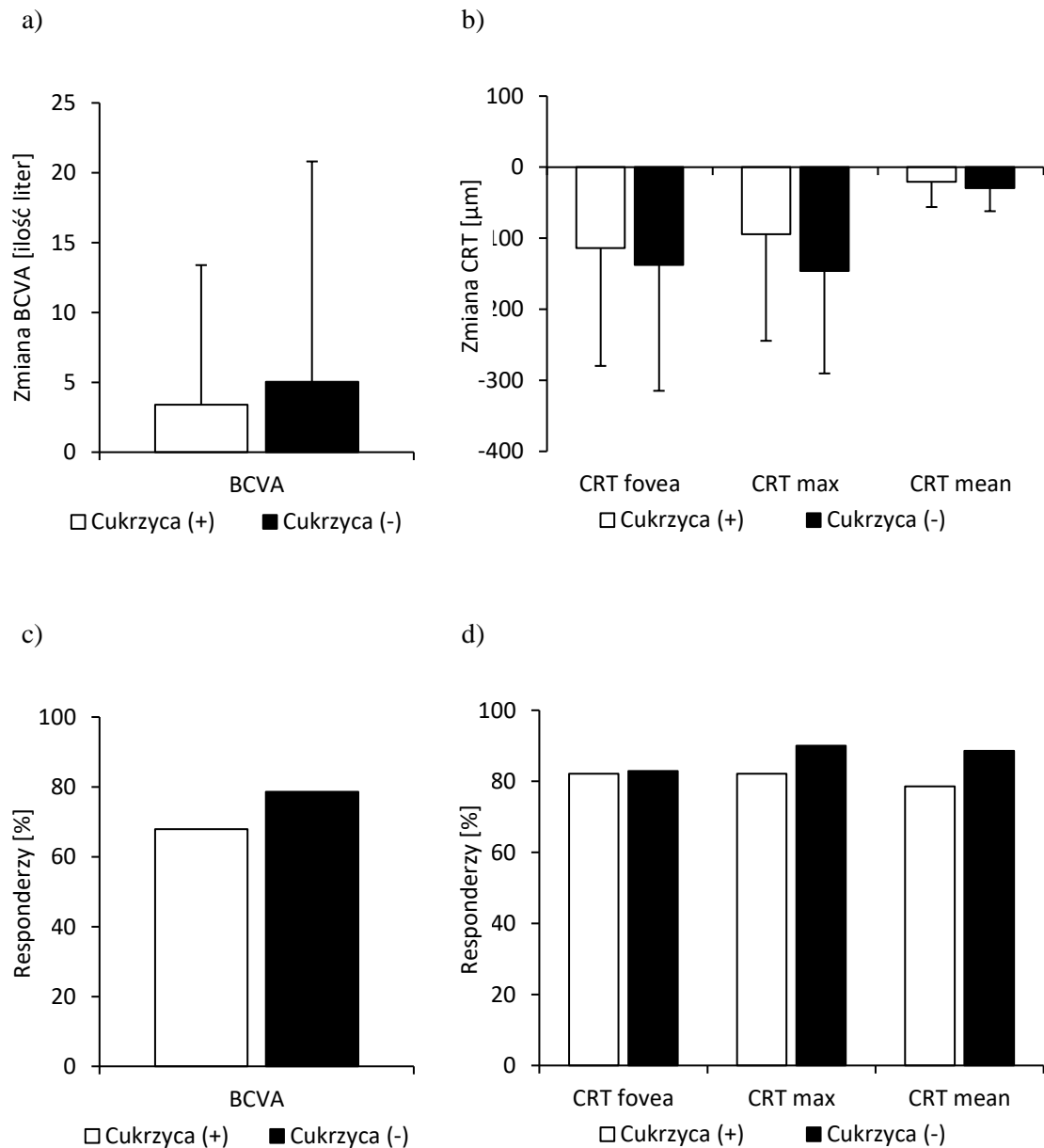
Wykres 22

Wpływ nadciśnienia tętniczego na zmiany: a) najlepszej skorygowanej ostrości widzenia (BCVA) i b) grubości siatkówki (CRT), w całej badanej grupie pacjentów (n=98), a także na odsetek responderów w zakresie: c) najlepszej skorygowanej ostrości widzenia (BCVA), i d) grubości siatkówki (CRT), po 12 miesiącach terapii anti-VEGF;  
 \* p<0,01, \*\* p<0,05



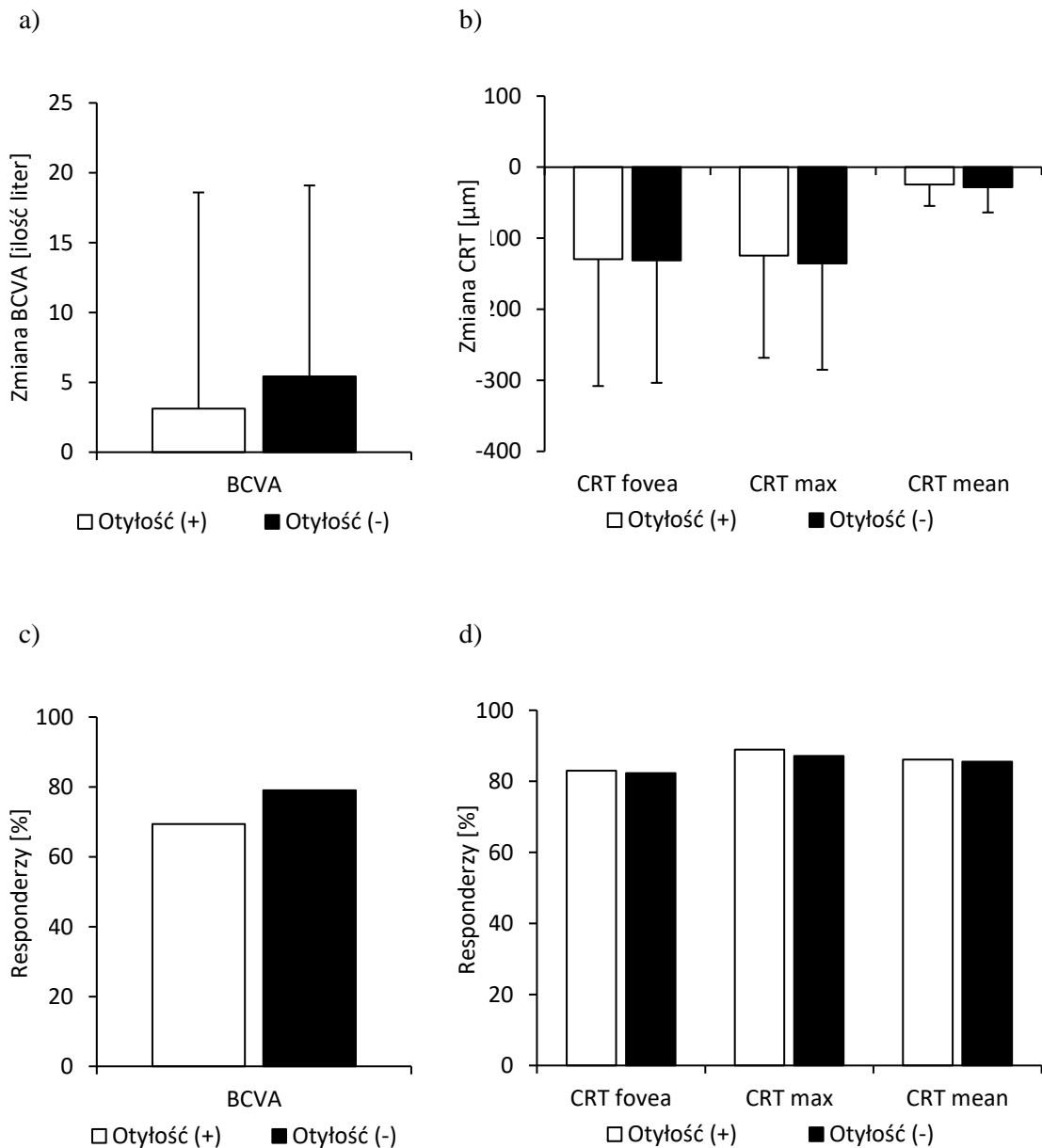
Wykres 23

Wpływ cukrzycy na zmiany: a) najlepszej skorygowanej ostrości widzenia (BCVA) i b) grubości siatkówki (CRT), w całej badanej grupie pacjentów (n=98), a także na odsetek responderów w zakresie: c) najlepszej skorygowanej ostrości widzenia (BCVA), i d) grubości siatkówki (CRT), po 12 miesiącach terapii anti-VEGF.



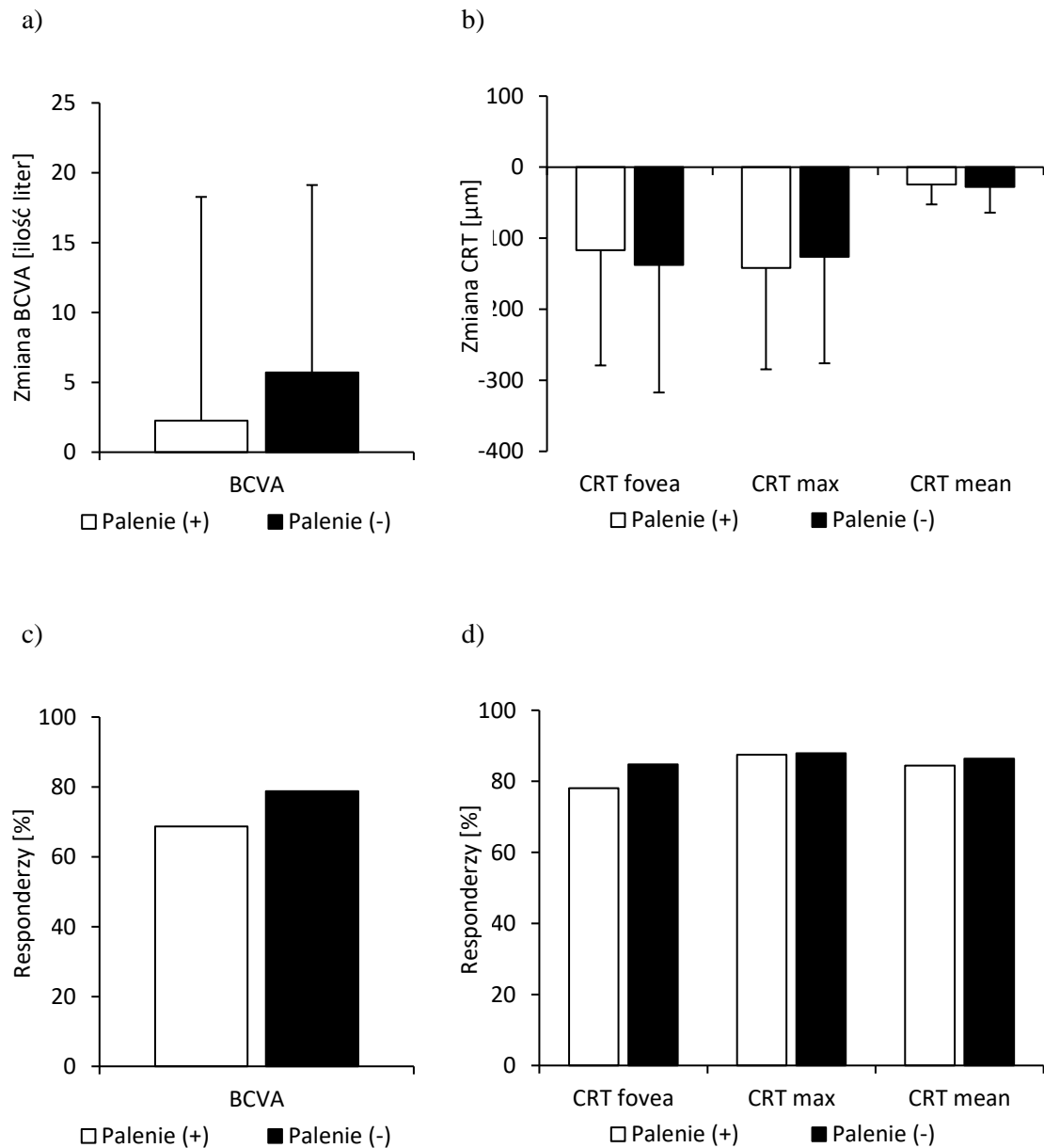
Wykres 24

Wpływ otyłości na zmiany: a) najlepszej skorygowanej ostrości widzenia (BCVA) i b) grubości siatkówki (CRT), w całej badanej grupie pacjentów (n=98), a także na odsetek responderów w zakresie: c) najlepszej skorygowanej ostrości widzenia (BCVA), i d) grubości siatkówki (CRT), po 12 miesiącach terapii anti-VEGF.



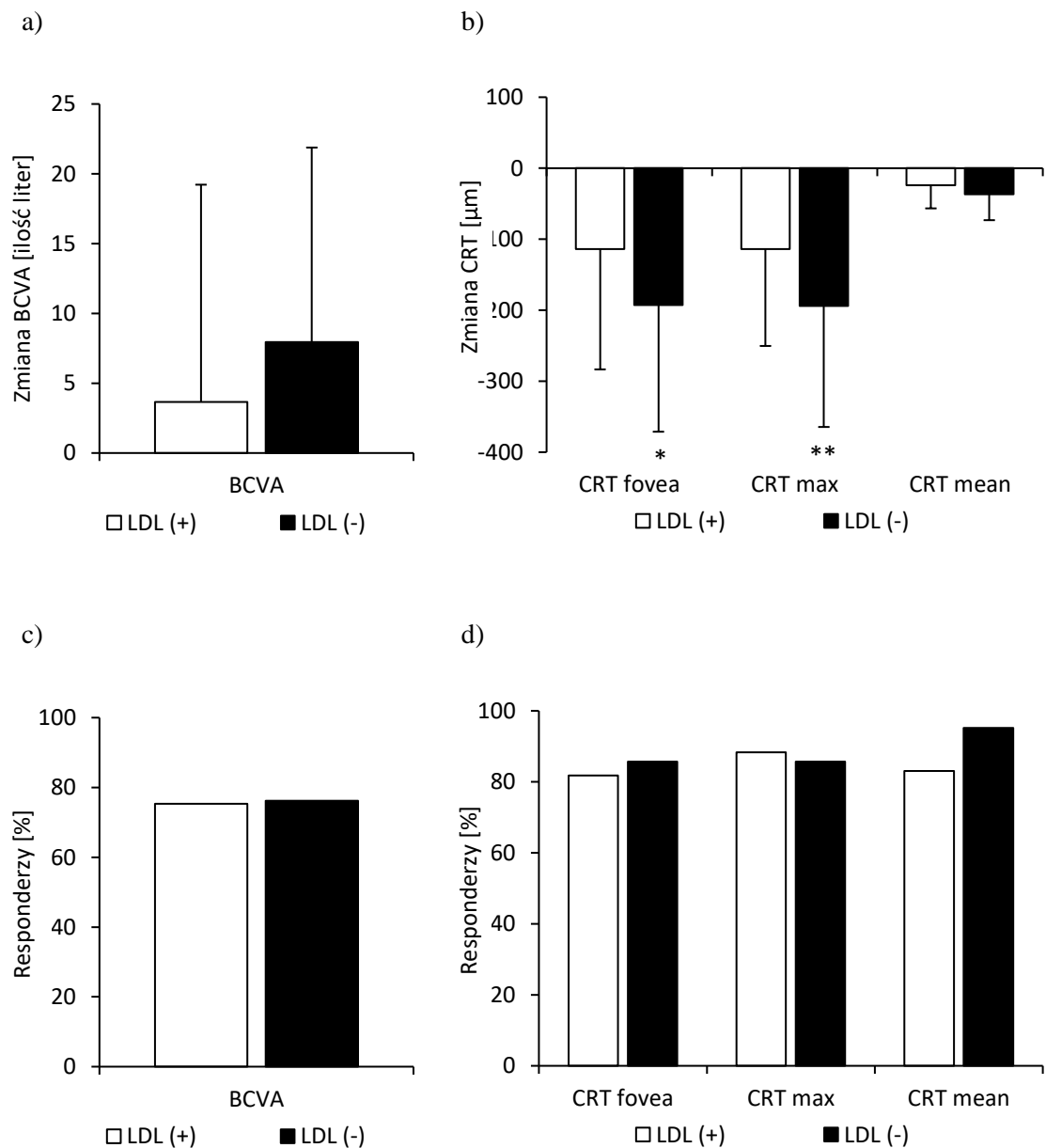
Wykres 25

Wpływ palenia tytoniu na zmiany: a) najlepszej skorygowanej ostrości widzenia (BCVA) i b) grubości siatkówki (CRT), w całej badanej grupie pacjentów (n=98), a także na odsetek responderów w zakresie: c) najlepszej skorygowanej ostrości widzenia (BCVA), i d) grubości siatkówki (CRT), po 12 miesiącach terapii anti-VEGF.



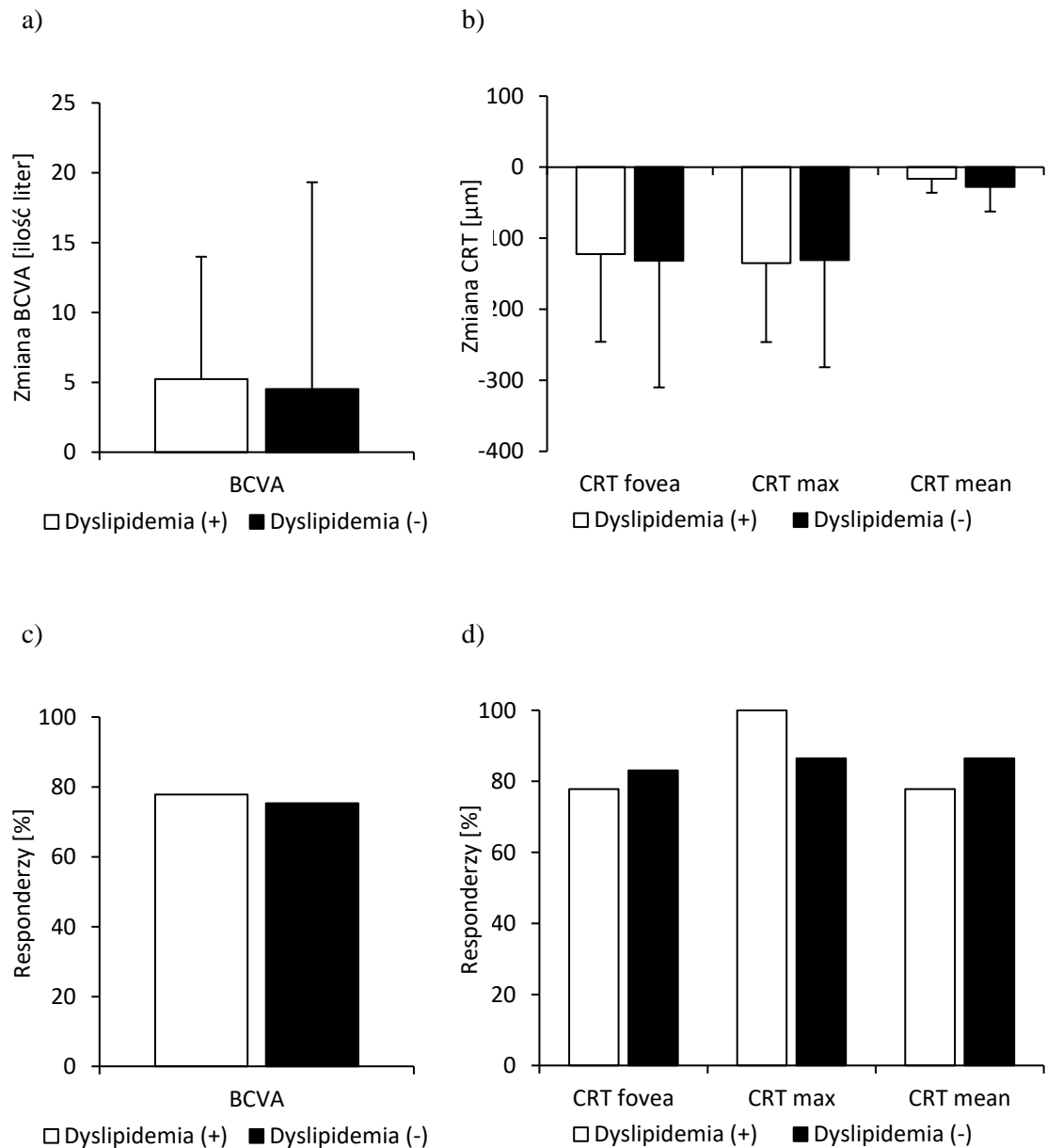
Wykres 26

Wpływ hipercholesterolemii LDL (LDL) na zmiany: a) najlepszej skorygowanej ostrości widzenia (BCVA) i b) grubości siatkówki (CRT), w całej badanej grupie pacjentów (n=98), a także na odsetek responderów w zakresie: c) najlepszej skorygowanej ostrości widzenia (BCVA), i d) grubości siatkówki (CRT), po 12 miesiącach terapii anti-VEGF; \* p<0,05, \*\* p<0,02



Wykres 27

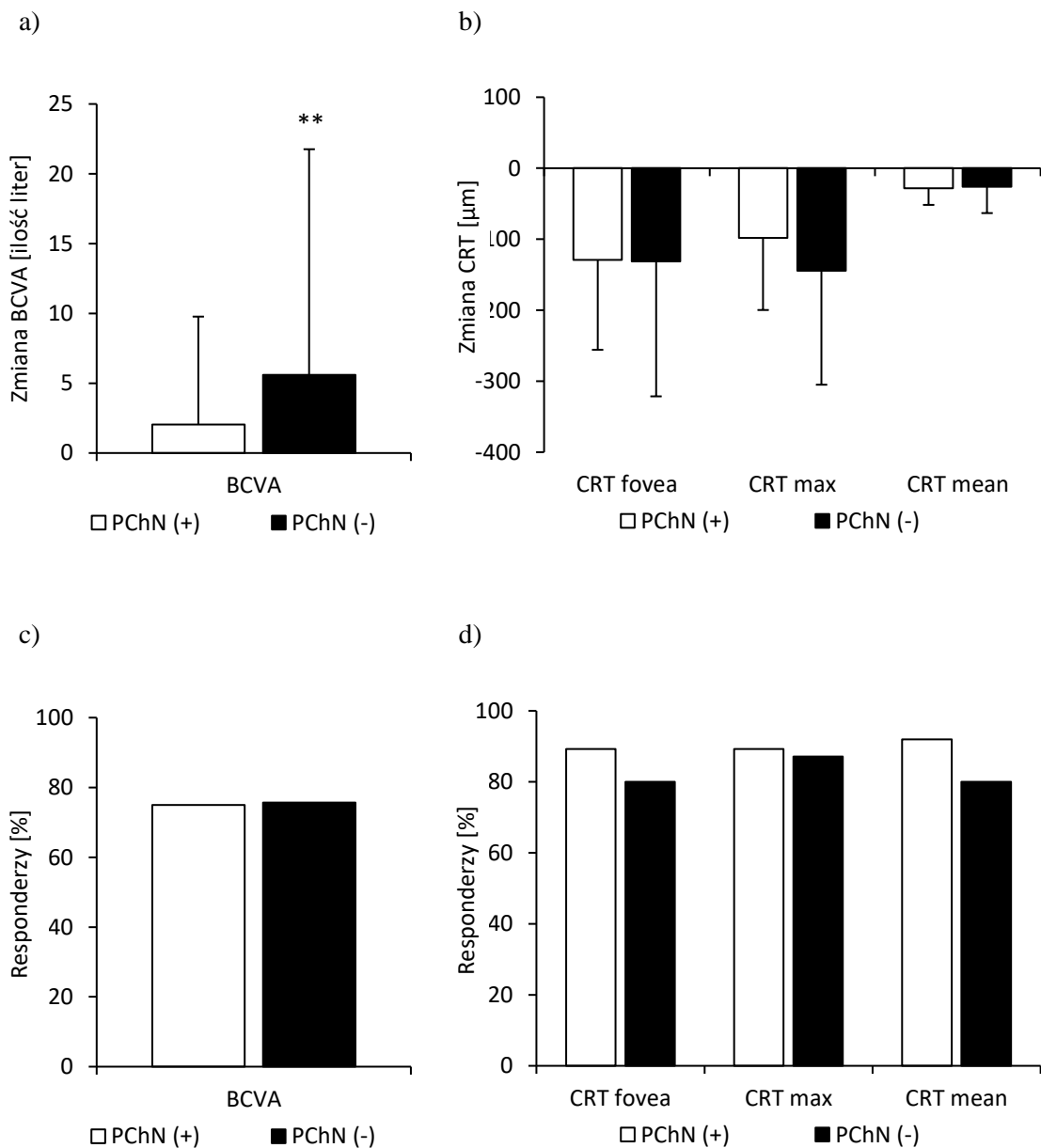
Wpływ dyslipidemii aterogennej na zmiany: a) najlepszej skorygowanej ostrości widzenia (BCVA) i b) grubości siatkówki (CRT), w całej badanej grupie pacjentów (n=98), a także na odsetek responderów w zakresie: c) najlepszej skorygowanej ostrości widzenia (BCVA), i d) grubości siatkówki (CRT), po 12 miesiącach terapii anti-VEGF.





Wykres 28

Wpływ przewlekłej choroby nerek (PChN) na zmiany: a) najlepszej skorygowanej ostrości widzenia (BCVA) i b) grubości siatkówki (CRT), w całej badanej grupie pacjentów (n=98), a także na odsetek responderów w zakresie: c) najlepszej skorygowanej ostrości widzenia (BCVA), i d) grubości siatkówki (CRT), po 12 miesiącach terapii anti-VEGF; \*\* p<0,05



Wykres 29

Wpływ obciążenia rodzinnego na zmiany: a) najlepszej skorygowanej ostrości widzenia (BCVA) i b) grubości siatkówki (CRT), w całej badanej grupie pacjentów (n=98), a także na odsetek responderów w zakresie: c) najlepszej skorygowanej ostrości widzenia (BCVA), i d) grubości siatkówki (CRT), po 12 miesiącach terapii anti-VEGF.

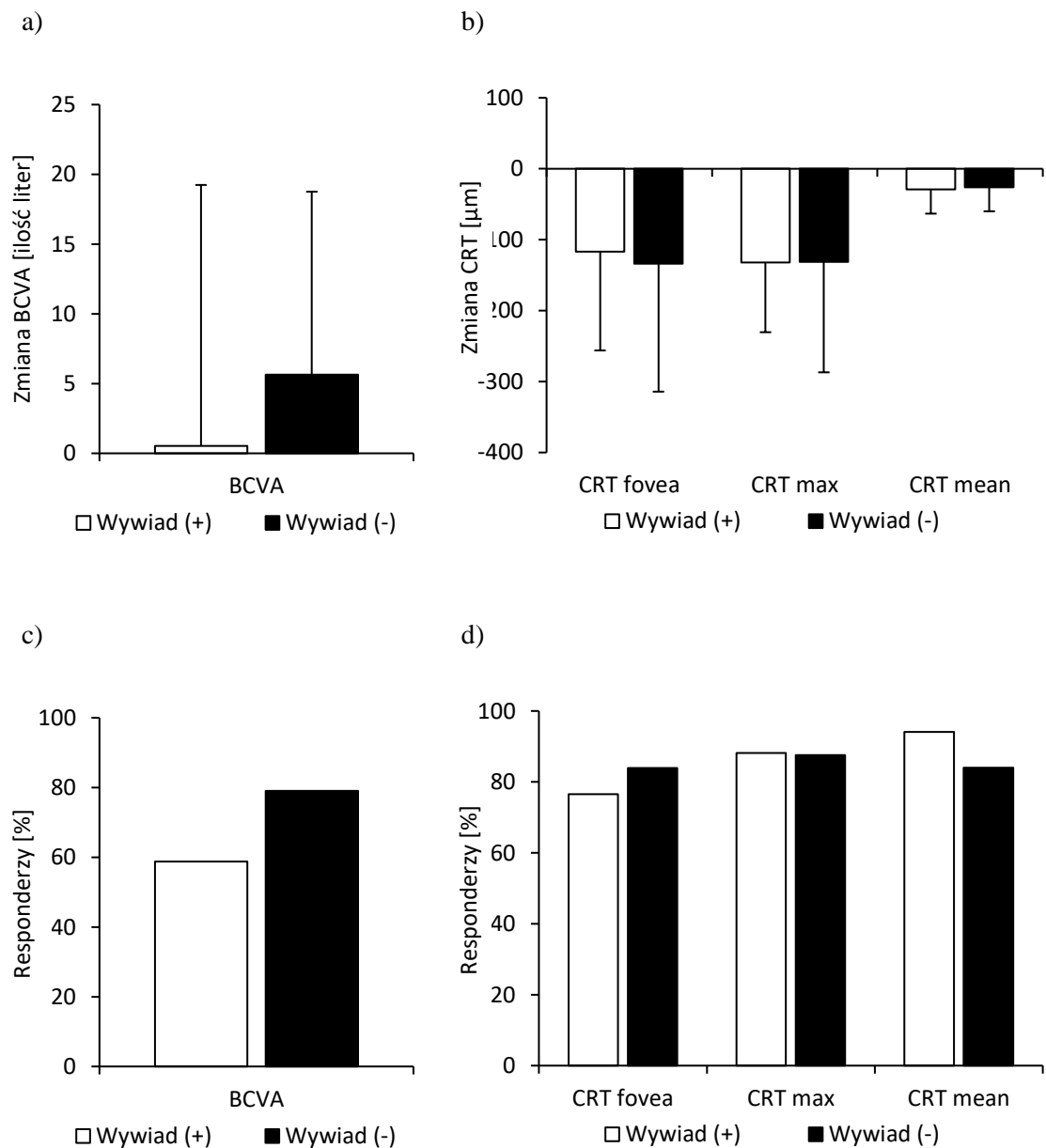


Tabela 3

Zbiornicze dane statystyczne dotyczące zależności pomiędzy badanymi czynnikami ryzyka, a efektywnością czynnościową (BCVA) i morfologiczną (CRT) terapii anty-VEGF prowadzonej przez 12-miesiący u pacjentów z wysiękową postacią zwyrodnienia plamki związanym z wiekiem.

Czynnik ryzyka	BCVA	CRT fovea	CRT max	CRT mean
Płeć męska	p=0,328	p=0,541	p=0,222	p=0,084
Wiek $\geq 70$ lat	p=0,307	p=0,778	p=0,251	p=0,866
Nadciśnienie tętnicze	<b>p=0,009</b>	p=0,770	p=0,081	<b>p=0,047</b>
Cukrzyca	p=0,227	p=0,514	p=0,082	p=0,176
Otyłość	p=0,526	p=0,979	p=0,637	p=0,988
Palenie tytoniu	p=0,515	p=0,625	p=0,396	p=0,742
Hipercholesterolemia LDL	p=0,553	<b>p=0,048</b>	<b>p=0,014</b>	p=0,116
Dyslipidemia aterogenna	p=0,922	p=0,777	p=0,777	p=0,325
Przewlekła choroba nerek	<b>p=0,048</b>	p=0,524	p=0,387	p=0,262
Obciążenie rodzinne	p=0,120	p=0,778	p=0,558	p=0,873

#### 4.5. ANALIZA POTENCJALNIE ADDYCYJNEGO WPŁYWU CZYNNIKÓW RYZYKA UKŁADU SERCOWO-NACZYNIOWEGO NA EFEKTYWNOŚĆ CZYNNOŚCIĄ I MORFOLOGICZNĄ TERAPII ANTY-VEGF:

Przeprowadzona analiza statystyczna nie wykazała istotnego związku pomiędzy liczbą badanych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, a efektywnością czynnościową i morfologiczną prowadzonej terapii anti-VEGF. Wyniki przedstawiono w tabeli 4.

Tabela 4

Efektywność czynnościowa i morfologiczna terapii anti-VEGF w zależności od liczby współwystępujących badanych czynników ryzyka

Para zmiennych	Współczynnik R Spearmana	t(N-2)	p
liczba czynników ryzyka i zmiana BCVA	-0,20	-1,97	0,052
liczba czynników ryzyka i zmiana CRT fovea	0,01	0,05	0,959
liczba czynników ryzyka i zmiana CRT max	0,08	0,83	0,411
liczba czynników ryzyka i zmiana CRT mean	0,03	0,33	0,745

#### **4.6. ANALIZA WPLYWU BADANYCH CZYNNIKÓW RYZYKA UKŁADU SERCOWO-NACZYNIOWEGO NA EFEKTYWNOŚĆ CZYNNOŚCIĄ I MORFOLOGICZNĄ TERAPII ANTY-VEGF W ZALEŻNOŚCI OD PODAWANEGO LEKU:**

W badaniu brało udział n=98 pacjentów, z których n=32 pacjentów otrzymywało ranibizumab, a n=66 pacjentów otrzymywało aflibercept. Przeprowadzona analiza statystyczna nie wykazała istotnego związku pomiędzy rodzajem podawanego leku, a efektywnością czynnościową i morfologiczną prowadzonej terapii. Wyniki przedstawiono w tabeli 5.

Tabela 5

Efektywność czynnościowa i morfologiczna terapii anti-VEGF w zależności od podawanego leku.

<b>Zmienna</b>	<b>Ranibizumab</b>	<b>Aflibercept</b>	<b>p</b>
BCVA	3,5±15,8	5,1±13,7	0,753
CRT fovea	-94,2±98,1	-148,5±198,5	0,550
CRT max	-103,3±115,4	-144,8±159,2	0,338
CRT mean	-17,3±26,8	-31,4±35,7	0,057

## 5. DYSKUSJA

Efektywna terapia AMD jest prawdziwym wyzwaniem dla lekarza okulisty. Skala problemu, a przede wszystkim negatywny wpływ choroby na jakość życia sprawiły, że walka z AMD stała się ważnym celem wszystkich okulistycznych towarzystw naukowych na świecie [188]. AMD we wczesnej i umiarkowanie zaawansowanej postaci (AMD typ suchy) jest chorobą przewlekłą, postępującą powoli i dopóki jej zmiany zaawansowane (zanik geograficzny) nie obejmą dołka, nie powoduje ona znacznego pogorszenia ostrości wzroku. Natomiast postać neowaskularna AMD (wysiękowa) postępuje gwałtownie i szybko doprowadza do poważnego upośledzenia widzenia. Wprowadzenie doszklistkowej terapii anti-VEGF do praktyki klinicznej pozwoliło w wielu przypadkach skutecznie zahamować rozwój wysiękowej postaci AMD. Wprowadzony w Polsce w 2015 roku oddzielnie finansowany program lekowy leczenia neowaskularnej postaci AMD znacznie ułatwił i upowszechnił dostęp do tej terapii. Jednocześnie pozwolił on usystematyzować schemat leczenia tej formy AMD w oparciu o nowoczesne zasady postępowania obowiązujące na całym świecie. Spowodowało to znaczący postęp w walce z tą chorobą.

Wyniki przedstawione w niniejszej pracy potwierdzają skuteczność preparatów anti-VEGF w leczeniu wysiękowej postaci AMD. Stosowanie ranibizumabu, podobnie jak i afliberceptu pozwoliło uzyskać pozytywny efekt zarówno czynnościowy, jak i morfologiczny. Poprawę BCVA (lub jej stabilizację) uzyskano u ponad 75% badanych. Jednocześnie u prawie 94% badanych, nie doszło do pogorszenia ostrości widzenia w okresie rocznej obserwacji o 15 liter lub więcej (kryterium istotności poprawy i/lub pogorszenia BCVA przyjęte w badaniach rejestracyjnych). Jest to wynik porównywalny z wynikami uzyskanymi w badaniach rejestracyjnych ranibizumabu i afliberceptu. W badaniu MARINA (716 oczu) i w badaniu ANCHOR (423 oczu), które były badaniami rejestracyjnymi dla ranibizumabu, nie doszło do pogorszenia ostrości widzenia o  $\leq 15$  liter odpowiednio u 94,6% i 96,4% badanych, natomiast w badaniach VIEW1 i VIEW2 (ponad 4000 oczu podzielonych na 4 grupy, w tym 3 różne schematy podawania

afliberceptu i 1 grupa otrzymująca ranibizumab), które były badaniami rejestracyjnymi dla afliberceptu, ostrość widzenia nie pogorszyła się o  $\leq 15$  liter u 93,8% do 95,4% badanych (w zależności od grupy) [16,77,178]. Z drugiej strony, poprawa ostrości widzenia w badanej przez mnie grupie chorych po 12 miesiącach leczenia o  $>15$  liter wystąpiła u 20,4% oczu. Jest to wynik nieco gorszy od tego, który udało się uzyskać w badaniach rejestracyjnych. W badaniu MARINA poprawa ostrości widzenia o  $>15$  liter po 12 miesiącach leczenia wyniosła 33,8%, a w badaniu ANCHOR - 40,3%. W badaniu HARBOR (1098 oczu), dodatkowym badaniu weryfikującym efektywność ranibizumabu, poprawę ostrości widzenia o  $>15$  liter po 12 miesiącach zaobserwowano u ponad 30% pacjentów (niezależnie od schematu podawania leku; 4 schematy), podobnie zresztą jak w badaniach VIEW1 i VIEW2 [17,77]. Średnia poprawa BCVA (w prezentowanym przez mnie badaniu o +4,6 litery) także była mniejsza, aniżeli poprawa uzyskana w badaniach rejestracyjnych. W badaniu MARINA średnia poprawa BCVA wyniosła +7,2 litery, w badaniu ANCHOR +11,3 litery, w badaniach VIEW1 i +7,9 litery, VIEW2 +8,9 litery dla afliberceptu i odpowiednio +8,1 i 9,4 litery dla ranibizumabu, a w badaniu HARBOR od +8,2 do 10,1 litery (w zależności od schematu podawania leku) [16,17,77,178]. Są oczywiście także publikacje, w których uzyskana pod wpływem leczenia anty-VEGF poprawa BCVA był podobna do tej, uzyskanej w pracy prezentowanej przez mnie. Są wśród nich także badania typu RWD (z ang. *real-world data*). Holz *i wsp.* w prowadzonym badaniu SUSTAIN wykazali, że średnia poprawa BCVA po 12 miesiącach leczenia ranibizumabem wyniosła +3,6 litery (513 oczu) [78], a Talks *i wsp.* korzystając w ramach prowadzonej rutynowej praktyki klinicznej z protokołu wykorzystanego w badaniu VIEW wykazali, że średnia poprawa BCVA po rocznej terapii afliberceptem wyniosła +5,5 litery (1840 oczu) [212]. Badania RWD (w tym również obecnie prezentowane) przedstawiają wszakże bardziej wiarygodne wyniki, bo nie dokonują takiej ścisłej selekcji kwalifikacyjnej pacjentów jak badania rejestracyjne.

Są przynajmniej dwa możliwe powody, dla których niektóre wyniki uzyskane w prezentowanej pracy wydają się być trochę gorsze od wyników uzyskanych w badaniach

rejestracyjnych. Po pierwsze, różnica może wynikać z faktu, że w prezentowanym przeze mnie badaniu zastosowano mniejszą liczbę podań ranibizumabu, aniżeli miało to miejsce w badaniach rejestracyjnych. Przykładowo, ranibizumab w badaniu MARINA był podawany w dawkach comiesięcznych przez cały rok, natomiast w prezentowanym przeze mnie badaniu przez 3 miesiące, do czasu stabilizacji ostrości widzenia, następnie według PRN. Drugi powód to stopień zaawansowania choroby. Dzisiaj, w dobie dostępności preparatów anti-VEGF, do terapii kwalifikuje się pacjentów na wcześniejszych etapach choroby, aniżeli miało to miejsce przed ponad 10 laty, kiedy tego typu terapia była dopiero testowana. Średnia liczba czytanych liter przez pacjentów biorących udział w prezentowanym przeze mnie badaniu wynosiła przed rozpoczęciem leczenia anti-VEGF 62,5, natomiast w wyżej przedstawionych badaniach rejestracyjnych średnia ta była niższa. W badaniu MARINA – 53, HARBOR - 54,3, VIEW1 – 54 dla ranibizumabu i 55,7 dla afliberceptu (podobnie w badaniu VIEW 2). Można na tej podstawie przynajmniej podejrzewać, że poprawa BCVA u pacjentów biorących udział w tych badaniach była większa, ponieważ możliwości tej poprawy mierzone liczbą liter były u nich nieco większe [77,178]. Warto zauważyć, że w prezentowanym przeze mnie badaniu, podobna dysproporcja była obecna pomiędzy grupą responderów i non-responderów. Początkowa średnia ostrość widzenia była w grupie responderów niższa, aniżeli w grupie non-responderów. Bezspornie wynika z tego, że wyjściowa ostrość widzenia nie może być postrzegana, jako jedyne kryterium rokownicze, i że warto prowadzić leczenie także u pacjentów z gorszą BCVA, a już na pewno pacjenci ze słabszą ostrością widzenia nie mogą być od tego typu leczenia dyskwalifikowani. Takie rozumowanie pozwala podtrzymać tezę, że u pacjentów z wyjściowo gorszą ostrością widzenia, szansa na poprawę (liczoną liczbą zyskanych liter) po terapii anti-VEGF może być większa, przy odpowiednio szybkim włączeniu leczenia. Inni badacze także dostrzegli, że lepsza wyjściowo ostrość widzenia nie będzie wiązała się z dużym zyskiem czytanych liter (tzw. „efekt sufitu”) [190]. Między innymi Ying *i wsp.* analizując efekty leczenia 1105 pacjentów z wysiękową postacią AMD zauważyli, że lepsza początkowa



ostrość widzenia wiąże się z mniejszą poprawą w rocznej obserwacji [253], a Amoaku *i wsp.* definiując czynniki predykcyjne gorszej odpowiedzi na terapię anti-VEGF również uznali, że nie należy liczyć się z istotną poprawą BCVA ( $\geq 5$  liter), jeżeli wyjściowo jest ona dobra ( $\geq 70$  liter) [4]. Ten model rozumowania znajduje potwierdzenie w uzyskanej przeze mnie statystycznie znamiennej korelacji pomiędzy początkową BCVA, a wielkością jej zmiany po 12 miesiącach leczenia (Wykres 5). Ta korelacja jednoznacznie wskazuje, że poprawa BCVA jest tym większa, im była ona gorsza przed rozpoczęciem leczenia. Warto jednak wyraźnie podkreślić, że utrzymanie bardzo dobrej wyjściowej BCVA po roku terapii preparatami anti-VEGF, jest bezspornym sukcesem pomimo braku zysku liczby czytanych liter.

Uzyskana poprawa funkcjonalna koreluje z obserwowaną równoległe poprawą morfologiczną. To właśnie zahamowanie neowaskularyzacji naczyńkowej i związane z tym zmniejszenie się CRT przyczyniły się do poprawy (braku pogorszenia) ostrości wzroku u pacjentów przyjmujących preparaty anti-VEGF. W trakcie 12-miesięcznej terapii zmniejszyła się zarówno CRT mierzona w dołku (w całej badanej populacji średnio o  $-130,76 \mu\text{m}$ ), jak i jej wartości maksymalna i średnia (odpowiednio  $-131,3 \mu\text{m}$  i  $-26,8 \mu\text{m}$ ). W badaniach rejestracyjnych dla ranibizumabu (MARINA, ANCHOR) nie określano ani wyjściowej CRT, ani też jej zmiany wynikającej z prowadzonego leczenia, natomiast w badaniach VIEW uzyskano wyniki podobne, do wyników prezentowanych w niniejszej pracy. Redukcja CRT w dołku, u pacjentów biorących udział w badaniu VIEW1, po 12 miesiącach terapii ranibizumabem wyniosła  $-116,8 \mu\text{m}$ , a po 12 miesiącach terapii afliberceptem  $-128,5 \mu\text{m}$ . Nieznacznie lepsze wyniki uzyskano w badaniu VIEW2 (odpowiednio  $-138,5 \mu\text{m}$  i  $-149,2 \mu\text{m}$ ) [77]. W innych badaniach, stopień redukcji CRT pod wpływem leczenia preparatami anti-VEGF, był różny. W niektórych mniejszy, jak miało to miejsce w badaniu SUSTAIN, w którym Holz *i wsp.* stosując ranibizumab w schemacie podobnym do prezentowanego w niniejszej pracy, obserwowali średnie zmniejszenie się CRT w centrum o  $-91,5 \mu\text{m}$  po 12 miesiącach terapii [78], a w niektórych większy. Dla przykładu, w badaniu CATT (1208 oczu), w

którym ranibizumab podawano co 4 tygodnie, autorzy obserwowali średnią redukcję CRT po 12 miesiącach aż o  $-196 \mu\text{m}$  [138]. Niemniej, praktycznie we wszystkich badaniach, w których pacjentom z neowaskularną postacią AMD podawano leki z grupy anty-VEGF, redukcja CRT była istotna. I podobnie, jak zostało to dostrzeżone w przypadku analizy zmian BCVA, większą redukcję obserwuje się w tych przypadkach, w których wyjściowa CRT jest większa. W prezentowanej przeze mnie pracy, początkowa średnia wartość CRT w dołku w grupie responderów była znacznie większa, aniżeli w grupie non-responderów ( $459,8 \pm 222,8$  vs  $314,5 \pm 108,3 \mu\text{m}$ ;  $+145,3 \mu\text{m}$ ) i różnica ta pod wpływem leczenia uległa istotnej redukcji ( $292,3 \pm 123,3$  vs  $358,8 \pm 149,6$ ;  $-66,5 \mu\text{m}$ ). Także średnia początkowa wartość maksymalnego i średniego CRT była w grupie responderów wyraźnie wyższa w stosunku do grupy non-responderów. I co warto podkreślić, pod wpływem leczenia anty-VEGF, skala ich redukcji (poprawy) w grupie responderów była znacznie większa, aniżeli skala ich wzrostu (pogorszenia) w grupie non-responderów. Wynika z tego, że podobnie jak w przypadku BCVA, grubość siatkówki przed terapią nie może być jedynym czynnikiem warunkującym jej powodzenie. Warto prowadzić leczenie także u pacjentów ze znacznego stopnia zwiększoną CRT. To także znajduje potwierdzenie w uzyskanej przeze mnie statystycznie znamiennej korelacji pomiędzy początkową CRT w dołku, a skalą jej redukcji (Wykres 10). Ta korelacja również jednoznacznie wskazuje, że redukcja CRT jest tym większa, im grubsza była ona przed rozpoczęciem leczenia. Warto jednak podkreślić, iż wysoka wartość początkowej CRT najpewniej wiąże się ze znacznego stopnia uszkodzeniem siatkówki już na początku leczenia (zwłaszcza jeśli związana jest z obecnością IRF) i dlatego nie należy oczekiwać, że duża redukcja CRT (znaczną poprawą morfologiczną) będzie zawsze skutkowałą dużego stopnia poprawą czynnościową. Ważnym jest, aby leczenie rozpocząć jak najszybciej, zanim CRT zwiększy znacząco. W takim przypadku, prawdopodobnym jest zachowanie dobrej BCVA, nawet jeśli efektywność terapii mierzona redukcją grubości siatkówki nie będzie tak spektakularna.

U responderów morfologiczna reakcja na leczenie wystąpi także przy wysokiej CRT, natomiast u non responderów tej reakcji nie będzie nawet przy niskiej początkowej wartości CRT, a grubość siatkówki będzie się zwiększać terapii. Nie można wykluczyć, że mniejsza wyjściowa CRT u non responderów to wyraz zmian bardziej zaawansowanych, dominujących zmian włóknistych i/lub zanikowych, aniżeli zmian obrzękowych. I stąd, pomimo teoretycznie „lepszych” wyjściowo parametrów morfologicznych w tej grupie, gorsza odpowiedź na prowadzone leczenie. Zmiany bliznowate i/lub zanik geograficzny były czynnikami dyskwalifikującymi od udziału w przedmiotowym programie lekowym. Jeżeli nawet występowały, to miały charakter znikomy, z założenia nie mający znaczącego wpływu na efekty prowadzonego leczenia.

W obecnej pracy morfologiczna ocena efektu terapii opierała się na ocenie zmiany CRT pod wpływem leczenia. Należy natomiast pamiętać, że istnieją prace analizujące również inne morfologiczne czynniki, takie jak SRF, IRF, PED, bliznowacenie, zanik geograficzny oraz VMT które mogą mieć wpływ na ten efekt [186,187,188,189,200]. Wśród prac opisujących wpływ biomarkerów szczególnie istotne są badania prezentowane przez Schmidt – Erfurdt *i wsp* [190].

Z analizy przedstawionych wyników płynnie kilka ważnych wniosków. Po pierwsze, uzyskane wyniki prowadzonej terapii zarówno morfologiczne jak i czynnościowe są porównywalne ze światowymi badaniami RWD. Po drugie, zakres zmian obserwowanych w wyniku prowadzonej terapii może być zróżnicowany. Powodem zróżnicowanej odpowiedzi może być rodzaj stosowanego preparatu, schemat jego podawania, czas prowadzonego leczenia, stopień zaawansowania choroby oraz najpewniej cechy osobnicze pacjentów biorących udział w badaniu. W każdym z dostępnych badań, jest odsetek pacjentów (20-30%) którzy nie odpowiadają na prowadzone leczenie i mimo zastosowania preparatów anti-VEGF według ustalonych zasad, ostrość wzroku pogarsza się, a uszkodzenie morfologiczne siatkówki postępuje. Należy poszukiwać czynników, które mogłyby być przyczyną czynnościowych i morfologicznych różnic w odpowiedzi na leczenie anti-VEGF. Ich identyfikacja, a w

efekcie ich modyfikacja mogłyby się przyczynić do poprawy uzyskiwanych efektów terapii.

Miażdżyca tętnic i AMD mają szereg wspólnych cech etiopatogenetycznych, i jak się wydaje także szereg wspólnych czynników ryzyka. Skłoniło mnie to do analizy, czy te powszechnie znane, dobrze zdefiniowane czynniki ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego mają wpływ na efektywność terapii anti-VEGF u chorych z wysiękową postacią AMD.

Choroby układu krążenia są najczęstszą przyczyną zgonów na świecie. Według danych Światowej Organizacji Zdrowia w 2017 roku z ich powodu zmarło 17,8 mln osób. Jednym z celów WHO jest redukcja ryzyka tej śmiertelności, a środkiem do osiągnięcia tego celu, jest między innymi poprawne definiowanie czynników, które mają na to istotny wpływ [224]. W wielu krajach prowadzone są różnorodne programy pozwalające analizować częstość występowania określonych czynników ryzyka występowania chorób sercowo-naczyniowych, jak również zmiany wynikające z ich skutecznej modyfikacji. Takimi badaniami prowadzonym w Polsce są na przykład badania WOBASZ i NATPOL, jak również WOBASZ Senior, w którym uwzględniono populację >75 roku życia [170,258,259]. W 2012 roku opublikowano także wyniki bardzo obszernego projektu PolSenior określającego wiele aspektów starzenia się populacji w Polsce, ekonomicznych, socjologicznych oraz zdrowotnych, w tym między innymi skali rozpowszechniania chorób u osób >65 roku życia (n=5695) [152]. Podczas analizy częstości występowania określonych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego w badanej przeze mnie grupie pacjentów z AMD (średnia wieku 76,5 lat), wyniki tych badań służyły mi jako grupa porównawcza.

W populacji pacjentów biorących udział w prezentowanym badaniu, najczęściej występującym, modyfikowalnym czynnikiem ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego okazało się być wysokie stężenie cholesterolu-LDL; w badanej grupie

występuje on częściej, aniżeli w populacji ogólnej monitorowanej w badaniu WOBASZ Senior (78,6% vs 59%;  $p < 0.05$ ). Podwyższone stężenie trójglicerydów także było częstsze u badanych pacjentów z AMD w porównaniu z populacją osób  $\geq 70$  roku życia z badania WOBASZ Senior (21% vs 16%; n.s), natomiast rzadziej obserwowano obniżone stężenie cholesterolu-HDL (12,2% vs 31%;  $p < 0.05$ ) [257]. Wśród badanych pacjentów z AMD bardzo rzadko występowała dyslipidemii aterogenna (9,2%). W populacji ogólnej, częstość jej występowania to około 20% [75].

Hiperlipidemia, a zwłaszcza hipercholesterolemia to podstawowy czynnik ryzyka miażdżycy i chorób rozwijających się na jej podłożu. Dowiodły tego praktycznie wszystkie dotychczas przeprowadzone badania, począwszy od badania Framingham, aż po badanie INTERHEART, w tym także badania pokazujące kliniczną efektywność leczenia hipolipemizującego. Stanowisko takie jest powszechnie akceptowane przez wszystkie towarzystwa medyczne na świecie [90,119,135,141,187,255,]. Natomiast, pomimo względnie podobnej patogenety AMD i miażdżycy, wyniki przeprowadzonych na świecie wielośrodkowych badań epidemiologicznych oceniających zależność występowania AMD z zaburzeniami lipidowymi są dalekie od jednoznaczności. Częstsze występowanie hipercholesterolemii u pacjentów z neowaskularną postacią AMD zostało zaobserwowane przez Ulas *i wsp.* [229], podobnie zresztą, jak i przez grupę badaczy prowadzących badanie EDCCS (Eye Disease Case – Control Study) [176]. Jednak wyniki innych badań tego nie potwierdzają. Przede wszystkim analiza populacji pacjentów biorących udział w badaniach z obszaru trzech kontynentów – badania Rotterdam Eye Study, BDES (Beaver Dam Eye Study) i BMES (Blue Mountain Eye Study) – wykazała wprawdzie związek podwyższonego stężenia cholesterolu całkowitego w surowicy ze wzrostem ryzyka rozwoju zaniku geograficznego, ale jednocześnie z redukcją ryzyka rozwoju wysiękowej postaci AMD [225]. Co więcej, podobna analiza dokonana przez

Smitha *i wsp.* także na populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach, nie wykazała żadnego związku pomiędzy hipercholesterolemią, a częstością występowania AMD [203]. Podobnie zresztą, jak i badacze prowadzący norweskie Tromso Study [51]. Temat ustalania zależności pomiędzy hipercholesterolemią, a występowaniem AMD zdecydowanie nie jest zamknięty. Istnieją badania dowodzące protekcyjnej roli statyn w rozwoju i progresji AMD [71]. Wprawdzie ten pozytywny efekt statyn może w tym przypadku wynikać bardziej z ich plejotropowego, a nie hipolipemizującego działania, niemniej, wymaga to dalszych badań. Nie ma w dostępnym piśmiennictwie dowodów na istnienie zależności pomiędzy AMD, a dyslipidemią aterogenną, ale w kilku badaniach zaobserwowano zwiększone ryzyko rozwoju wczesnych, jak i późnych postaci AMD, u chorych z podwyższonym stężeniem HDL [46,53,83,185]. Warto wspomnieć, że HDL poza powszechnie znaną rolą antyaterogenną, pełni też rolę głównego transportera karotenoidów, w tym luteiny i zeaksantyny. Nie można wykluczyć, że obserwowany u pacjentów z AMD wzrost stężenia HDL, to efekt towarzyszącego tej chorobie zwiększonego zapotrzebowania na antyoksydanty przez uszkodzony nabłonek barwnikowy i fotoreceptory [11].

Nadzwyczaj ważnym czynnikiem ryzyka chorób układu krążenia jest także nadciśnienie tętnicze. Było ono obecne u 70,4% chorych badanej przez mnie grupy pacjentów z AMD. Przytoczone przez mnie wcześniej badania populacyjne pokazują, że w Polsce, w podobnej grupie wiekowej, częstość występowania nadciśnienia tętniczego jest jeszcze większa (81%) [259]. Jest to najczęstszy czynnik ryzyka chorób sercowo-naczyniowych występujący w populacji osób starszych i jest to jednocześnie najczęstsza choroba układu krążenia w ogóle [33,43,145]. Jak dowodzą wyniki badań INTERHEART i INTERSTROKE, ryzyko zawału serca u osób z nadciśnieniem tętniczym jest niemal 2-krotnie wyższe, niż u osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym,

a udaru mózgu jest wyższe ponad 3-krotnie (udaru krwotocznego ponad 9-krotnie) [141,161,255]. Olbrzymia większość przeprowadzonych badań potwierdza także istnienie związku pomiędzy obecnością nadciśnienia tętniczego i występowaniem AMD. Do takich wniosków doszli autorzy projektów badawczych AREDS, LALES, BDES, Rotterdam i wielu innych [1,36,51,58,83,101,208,230]. Są jednak także opublikowane raporty, które tego nie potwierdzają [46,214]. Niemniej, prawidłowa kontrola ciśnienia tętniczego jest powszechnie uważana za integralną część prowadzonej terapii AMD.

Otyłość jest najczęstszą chorobą metaboliczną na świecie i jest określana pandemią XXI wieku. W roku 2014, prawie 2 miliardy dorosłych miało nadwagę, a u 600 milionów rozpoznawano otyłość [254]. Badania pokazują, że jest ona odpowiedzialna za 80% przypadków cukrzycy typu 2, za 55% przypadków nadciśnienia tętniczego oraz za 35% przypadków choroby niedokrwiennej serca [227]. Szacuje się, że ponad 3 mln zgonów na świecie rocznie związanych jest z nadmierną wagą ciała [155]. W Polsce, w populacji osób starszych, nadwaga i otyłość jest bardzo rozpowszechniona, a odsetek jej przypadków sięga 70%. Jest zaskakującym, że w badanej przeze mnie populacji pacjentów z AMD, osób otyłych (na podstawie BMI) było jedynie nieco ponad 35%. Odmienne wyniki zaobserwowałam, podczas analizy przypadków otyłości brzusznej (na podstawie WHR). Większy odsetek pacjentów z otyłością brzuszną był obecny w badanej przeze mnie grupie (62%), aniżeli w populacji osób biorących udział w badaniu WOBASZ Senior (51%) [257]. Opublikowane wyniki badań analizujących wpływ otyłości na częstość występowania AMD nie są może jednoznaczne, ale w większości przemawiają za istnieniem takiej zależności, zwłaszcza z późnymi postaciami AMD. Taką zależność potwierdziła metaanaliza przeprowadzona przez Chakravarthy *i wsp.*, obejmująca łącznie niemal 10 tysięcy pacjentów [24], ale także obserwacje prowadzone w ramach badania Tromso, AREDS, BDES, POLA, czy też przez innych badaczy

[1,31,46,51,79,96,97,101,192]. Takiego związku nie udało się wykazać w badaniach BMES oraz Rotterdam Study [214,230].

Palenie tytoniu jest ważnym czynnikiem ryzyka chorób układu krążenia, ale także rozwoju AMD. Wprawdzie na świecie można dostrzec zmniejszający się odsetek osób palących tytoń, to jednak w 2015 roku nadal wynosił on 25% (populacja >15 roku życia) [234]. Według badania WOBASZ II, podobny odsetek osób palących tytoń był notowany w Polsce [171], chociaż badanie WOBASZ Senior pokazało, że w populacji osób po 75 roku życia odsetek ten ulega istotnej redukcji (11% mężczyzn; 4% kobiet) [257]. W badanej przez mnie grupie pacjentów z AMD, odsetek palaczy wyniósł 32,6%, ale należy pamiętać, że w grupie tej byli palacze aktywni oraz osoby, które porzuciły palenie w okresie ostatnich 20 lat. Tak definiowana grupa palaczy jest dosyć powszechną praktyką w badaniach klinicznych, ponieważ analizy dowodzą, że następstwa palenia utrzymują się jeszcze przez wiele lat po jego zaprzestaniu [217]. Zgodnie z tą definicją, odsetek palaczy w wieku >70 roku życia wynosi w Polsce około 30,5%, czyli jest podobny do wartości obserwowanej w prezentowanym przez mnie badaniu. Badania pokazują, że palenie tytoniu 3-krotnie zwiększa ryzyko zawału mięśnia sercowego, a 2-krotnie zwiększa ryzyko udaru mózgu [141,161,255]. Badania pokazują także, że palenie tytoniu zwiększa ryzyko występowania i rozwoju AMD. Dowiodły tego niemal wszystkie duże badania epidemiologiczne [1,31,51,98,185,203,225]. Ryzyko wystąpienia zaniku geograficznego zwiększa się ponad 2-krotnie, a wysiękowej postaci AMD prawie 4-krotnie u palaczy [194,204,216]. Ryzyko to pozostaje podwyższone niestety przez wiele lat po zaprzestaniu palenia [45,204]. W badaniu BDES opisano nawet istnienie zależności pomiędzy ryzykiem wystąpienia AMD, a liczbą wypalanych papierosów (zależność tę odnotowano u mężczyzn) [100], a Chakravarthy *i wsp.* w ramach projektu EUROEYE zaobserwowali u palaczy częstsze oboczne występowanie postaci późnych AMD [21].



Dostrzeżono także, że szczególnie narażeni na zachorowanie są palacze, u których jednocześnie występują polimorfizmy genów, jak na przykład Y402H [84,185], czy wspomniany wcześniej HTRA1 [15,213]. Warto także podkreślić, że według wielu badań palenie tytoniu nie zwiększa częstości występowania wczesnych postaci choroby, ale przyspiesza głównie rozwój postaci późnych, dlatego zaobserwowanie już wczesnych druz u palacza może być sygnałem ostrzegawczym, zapowiadającym bardziej burzliwy przebieg choroby [21,45,100,216].

Cukrzyca jest jednym z największych problemów zdrowotnych w Polsce i na świecie. Częstość jej występowania stale wzrasta i przewiduje się, że w 2030 roku może być nią dotkniętych 4.4% populacji [165,237]. W Polsce, pacjenci chorzy na cukrzycę stanowią 5-7% populacji osób dorosłych, natomiast badanie PolSenior pokazało, że cukrzyca jest rozpoznawana nawet u 22% osób >75 roku życia [88]. W badanej przeze mnie grupie pacjentów z AMD, odsetek pacjentów z cukrzycą był nieco wyższy i stanowił 28,6%. Cukrzyca zwiększa ryzyko zawału serca 3-krotnie, a ryzyko udaru mózgu 1,4-krotnie [141,161,255]. Jej wpływ na występowanie i rozwój AMD nie jest jednoznaczny. Wyniki badań są sprzeczne. Wprawdzie w badaniach AREDS i EUROEYE potwierdzono zależność pomiędzy cukrzycą, a rozwojem AMD [31,226], zwłaszcza u pacjentów z retinopatią cukrzycową [74], ale już w badaniu BDES opisano związek cukrzycy z wysiękową postacią AMD tylko u starszych mężczyzn [99], a w badaniu WHISE – tylko u kobiet [98]. Żadnego związku pomiędzy występowaniem cukrzycy i AMD, nie wykazano w badaniach LALES, ani POLA [46,58]. Związku tego nie potwierdzono również w badaniu BMES, chociaż autorzy badania dostrzegli pewną zależność pomiędzy cukrzycą i zanikiem geograficznym [148,214]. Tak zróżnicowane wyniki badań nie pozwalają na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków [226].

Częstość występowania przewlekłej choroby nerek (PChN) wśród osób >30 roku życia na świecie wynosi 7,2%, a po 64 roku życia dramatycznie rośnie i według różnych statystyk wynosi od 23 do 36% [260]. Sprzyja temu powszechność występowania zwłaszcza cukrzycy, która jest główną przyczyną tej choroby. Według wspomnianego badania PolSenior rozpowszechnienie PChN w populacji osób >75 roku życia wynosi w Polsce 27% [30], natomiast w badanej przez mnie grupie chorych z AMD, PChN była obecna u 28,6%. Tylko w niektórych z przeprowadzonych badaniach epidemiologicznych poszukiwano związku pomiędzy PChN, a występowaniem i rozwojem AMD. W badaniu BDES zaobserwowano zwiększone ryzyko rozwoju wczesnych form AMD u chorych z PChN, a w australijskim badaniu BMES dostrzeżono, iż umiarkowanie zaawansowana postać PChN zwiększa ryzyko wczesnego AMD aż 3-krotnie, bez istotnego związku z wystąpieniem późnych form tej choroby [27,102,124,239].

Płeć męska, a także obciążenie rodzinne chorobami układu krążenia należą do niemodyfikowalnych czynników ryzyka. W badanej przez mnie grupie pacjentów z AMD, 31,6% stanowili mężczyźni (wśród osób >65 roku życia w Polsce, mężczyźni stanowią 40% populacji [146]), natomiast odsetek pacjentów z obciążającym wywiadem rodzinnym w kierunku wczesnego występowania chorób układu krążenia stanowił 17,3% (w populacji pacjentów z rozpoznaną chorobą wieńcową, obciążający wywiad rodzinny można stwierdzić w 40% [139]). Nie znalazłam publikacji, w których analizowano zależność pomiędzy obciążającym wywiadem rodzinnym w kierunku chorób układu krążenia, a częstością występowania i rozwoju AMD, natomiast w dostępnych publikacjach nie dowiedziono, aby płeć męska była niezależnym czynnikiem ryzyka występowania i rozwoju tej choroby. Większa liczba chorujących na AMD kobiet po 85 roku życia wynika raczej ze stosunkowo większej w tym wieku umieralności mężczyzn

oraz nierównomiernego rozkładu pomiędzy płciami innych czynników ryzyka rozwoju tej choroby [24,34].

Przedstawiona analiza rozkładu czynników ryzyka chorób układu krążenia w badanej przeze mnie grupie pacjentów z AMD nie odbiega znacząco od obserwowanej w populacji osób w podobnym wieku w Polsce. Największe różnice dotyczą częstości występowania otyłości definiowanej w oparciu o BMI (znacznie rzadsze jej występowanie w badanej grupie pacjentów z AMD), średniego stężenia LDL (istotnie statystycznie wyższe w badanej grupie) oraz średniego stężenia HDL (istotnie wyższe średnie stężenie HDL w badanej grupie pacjentów z AMD). Częstość występowania pozostałych czynników ryzyka wśród pacjentów z AMD jest porównywalna do obserwowanych w badaniach PolSenior i WOBASZ Senior. Należy podkreślić, że badana grupa nie reprezentuje wszystkich chorych z AMD; dotyczy tylko pacjentów z wysiękową postacią tej choroby, dodatkowo ograniczoną do tych, którzy spełniają kryteria kwalifikacji do leczenia w programie lekowym (wykluczenie późnych postaci).

Dokonany przeze mnie przegląd piśmiennictwa dotyczący wpływu poszczególnych czynników ryzyka chorób układu krążenia na częstość występowania i rozwój AMD pokazuje, że największe znaczenie ma obecność nadciśnienia tętniczego, otyłość i palenie tytoniu. Raczej zaskakuje fakt, że większość badań nie potwierdza istotnego wpływu hipercholesterolemii, która jest przez wielu uważana za najważniejszy modyfikowalny czynnik ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Jednak przeprowadzone przeze mnie badania nie dotyczyły wpływu zdefiniowanych czynników ryzyka na częstość występowania i rozwój AMD. Takich analiz jest już bardzo wiele. Przeprowadzone przeze mnie badania miały przede wszystkim pokazać, czy podstawowe czynniki ryzyka chorób układu krążenia mają wpływ na efektywność prowadzonego leczenia preparatami anti-VEGF. Można było domniemywać, że czynniki nasilające

miejscowe niedotlenienie siatkówki, które jest najistotniejszym stymulatorem lokalnego wytwarzania VEGF, a także generujące stres oksydacyjny i/lub miejscowy stan zapalny, będą miały znaczenie i wpłyną na końcowy wynik leczenia. Takich raportów jest niewiele.

Analiza przeprowadzona na badanej grupie pacjentów z AMD leczonych preparatami anti-VEGF pokazała, że największy wpływ na efekty leczenia ma obecność nadciśnienia tętniczego. U pacjentów z tą chorobą obserwowano istotnie mniejszą poprawę BCVA ( $2,3 \pm 14,7$  vs.  $10,1 \pm 11,9$  liter;  $p < 0,01$ ), a prawdopodobieństwo braku poprawy było u nich niemal 3-krotnie większe, aniżeli u osób bez tej choroby ( $RR = 2,94$ ); mniejszy był wśród nich także odsetek responderów ( $69,6\%$  vs.  $89,7\%$ ;  $p < 0,05$ ). U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym uzyskano także gorsze wyniki leczenia w zakresie zmian morfologicznych. W mniejszym stopniu redukcji uległa średnia CRT ( $22,5 \pm 31,1$  vs.  $36,9 \pm 37,6$   $\mu\text{m}$ ;  $p < 0,05$ ). Podobnie negatywny wpływ nadciśnienia tętniczego na efekty leczenia anti-VEGF wysiękowej postaci AMD dostrzegli inni badacze [32,148,168]. Warto też podkreślić, że już w 1994 roku opublikowano raport dowodzący, że nadciśnienie tętnicze pogarsza skuteczność także innej formy terapii AMD, jaką jest fotokoagulacja laserowa pozadołkowej CNV [132]. Wydaje się, że istotą problemu u chorych z nadciśnieniem tętniczym jest będące tego następstwem ograniczenie przepływu naczyniówkowego spowodowanego zarówno zmniejszeniem się gęstości sieci naczyń, jak i redukcją ich średnicy [68,143]. Dostrzeżono, że ciężkość przebiegu choroby wzrasta wraz z ograniczeniem przepływu naczyniówkowego, zwłaszcza w rejonie płamkowym. Z jednej strony prowadzi to do spowolnienia w tej okolicy procesu usuwania produktów przemiany materii i tworzenia się druz, a z drugiej, do nasilenia hipoksji stymulującej produkcję VEGF przez komórki RPE i pobudzenia neowaskularyzacji [69]. Co ciekawe, przepływ naczyniówkowy był obniżony zarówno u

chorych z podwyższonym ciśnieniem tętniczym, jak i po jego redukcji, co może świadczyć o rozwoju zmian trwałych, które nie ulegają prostej regresji jedynie w następstwie rozpoczęcia leczenia hipotensyjnego [143,251]. To tylko utwierdza w przekonaniu o tym, jak wielonarządowe i wielopoziomowe zmiany wywołuje nadciśnienie tętnicze, i jak ważnym jest, aby leczenie tej patologii, także u chorych z AMD, rozpoczynać jak najwcześniej.

Hipercholesterolemia LDL również miała negatywny wpływ na efektywność terapii anti-VEGF wysiękowej postaci AMD. Nie zanotowano wprowadzić istotnego wpływu na zmiany ostrości widzenia, to jednak u pacjentów z wysokim stężeniem LDL, obserwowano mniejszą redukcję maksymalnej CRT ( $194,2 \pm 170,3$  vs.  $114,1 \pm 136,3$   $\mu\text{m}$ ;  $p < 0,02$ ), jak i CRT w dołku ( $192,6 \pm 178,6$  vs.  $113,9 \pm 169,5$   $\mu\text{m}$ ;  $p < 0,05$ ). Dotyczy to także pacjentów już przyjmujących statyny. Możemy domniemywać, że także w tym przypadku (podobnie, jak u chorych z nadciśnieniem tętniczym), długotrwała hipercholesterolemia wywołuje zmiany trwałe, które nie podlegają regresji wraz z rozpoczęciem leczenia hipolipemizującego. Nie można wykluczyć, że jest to także następstwo leczenia niedostatecznie skutecznego. Powszechnie wiadomo, że wyznaczone cele terapeutyczne są osiąmane w niewielkim odsetku przypadków [259]. Teoretyczne podstawy roli, jaką może odgrywać hipercholesterolemia w rozwoju i leczeniu AMD, są zdefiniowane. Podobnie jak w procesie miażdżycy, cholesterol odkładający się w postaci druz i złogów podstawowych wyzwała miejscowy stan zapalny. W efekcie, w obrębie błony Brucha gromadzą się makrofagi i uwalniają się czynniki proangiogenne, w tym VEGF, a to skutkuje neowaskularyzacją naczyńkową [201]. Aktywność tego procesu mogłaby także osłabiać efekty prowadzonego leczenia. Nie udało mi się znaleźć żadnych opublikowanych prac, w których poddano analizie wpływ hipercholesterolemii na efektywność prowadzonego leczenia anti-VEGF. Być może wynika to z faktu, że jak już

wcześniej wspomniałam, większość badań nie potwierdza istotnej roli hipercholesterolemii w rozwoju AMD, i to pomimo teoretycznych ku temu podstaw.

PChN jest u pacjentów w podeszłym wieku patologią częstą. W populacji osób >75 roku życia, podobnie jak i w badanej przeze mnie populacji osób z AMD, występuje w prawie 30% przypadków. Z przeprowadzonej analizy wynika, że jej obecność ma statystycznie istotny, negatywny wpływ na stopień poprawy ostrości widzenia u chorych z AMD leczonych preparatami anti-VEGF ( $2,0 \pm 7,7$  vs.  $5,6 \pm 16,2$  liter;  $p < 0,05$ ). PChN jest bardzo złożoną jednostką chorobową, której towarzyszy nie tylko nadciśnienie tętnicze, czy hiperlipidemia (które jak wynika z już przedstawionych analiz, mają wpływ na efektywność leczenia AMD), ale także szereg innych czynników w istotnym stopniu decydujących o obrazie klinicznym choroby, w tym między innymi przewlekły stan zapalny (u 30-60% chorych z PChN obserwuje się zwiększone stężenie CRP oraz wzmożoną produkcję cytokin zapalnych takich jak IL-6, czy TNF- $\alpha$  [49]), wysoką aktywność układu RAA, czy też różnorakie zaburzenia hemostazy. PChN zwiększa wrażliwość tkanek na stres oksydacyjny i znacznie przyspiesza progresję miażdżycy, której patogeneza przypomina patogenezę AMD. Nie można nie zauważyć, że zmiany morfologiczne na pograniczu podocytów, śródbłonna i błony podstawnej naczyń kłębuszka obecne u chorych z PChN, w pewnym stopniu odpowiadają zmianom w obrębie choriokapilar, błony Brucha i RPE w przebiegu AMD. W dostępnym piśmiennictwie można znaleźć raporty obrazujące wpływ PChN na rozwój AMD [27,102,124,239], ale nie ma żadnych, które obrazowałyby wpływ PChN na efektywność prowadzonej terapii anti-VEGF. Dalsze badania w tym zakresie wydają się być konieczne.

Pozostałe analizowane czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych nie miały istotnego wpływu na efekt leczenia preparatami anti-VEGF w badanej przeze mnie

grupie pacjentów z wysiękową postacią AMD. Warto zaznaczyć, że nie zaobserwowano między innymi negatywnego wpływu palenia tytoniu, chociaż w dostępnym piśmiennictwie takie raporty można znaleźć. Lee *i wsp.* wykazali, że palenie tytoniu jest niezależnym czynnikiem ryzyka gorszej czynnościowej reakcji na leczenie ranibizumabem. Ich analiza pokazała, że u aktywnych palaczy prawdopodobieństwo pozytywnej reakcji na tego typu leczenie ulega nawet 7-krotnej redukcji [121]. To może być efekt wyzwalanego składnikami dymu tytoniowego stresu oksydacyjnego, peroksydacji lipidów, zwiększonej agregacji płytek, spadkiem stężenia antyoksydantów, pobudzonej ekspresji genów czynników proangiogenetycznych, w tym VEGF, a także wzbudzonego stanu zapalnego (wzrasta stężenie czynnika dopełniacza C3 i zmniejsza się stężenie czynnika dopełniacza H). Jednak w tym samym badaniu, palenie tytoniu nie miało istotnego wpływu na poprawę morfologiczną [121]. Co więcej, można znaleźć inne publikacje, w których nie wykazano związku pomiędzy paleniem tytoniu, a wynikami leczenia AMD [56,158,261], a nawet takie, w których obserwowano większą czynnościową poprawa u palaczy [85,196]. Może elementem wpływającym na niejednoznaczność wyników jest fakt, że do grupy niepalących dosyć powszechnie kwalifikuje się osoby dopiero po 20 latach od zaprzestania palenia, a przecież badania w zakresie profilaktyki chorób układu krążenia dowodzą, że wiele zmian wywołanych składnikami dymu tytoniowego ma charakter odwracalny, i że zaprzestanie palenia na każdym etapie życia jest korzystne.

Brak wpływu innych badanych przeze mnie czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego na efektywność leczenia wysiękowej postaci AMD preparatami anti-VEGF znajduje potwierdzenie w dostępnych na ten temat, pojedynczych publikacjach. Dominuje pogląd, że nie ma istotnego znaczenia cukrzyca [142,261], otyłość [168], płeć [32,108,121,157,261], ani wiek [121,157,261], chociaż na przykład

Bek *i wsp.* obserwowali lepszą poprawę morfologiczną u pacjentów starszych [10], a Guber *i wsp.* zanotowali mniejszą poprawę morfologiczną u kobiet [70]. Można także wspomnieć, że Zhao *i wsp.* dostrzegli w swojej pracy lepszą odpowiedź na leczenie u chorych z wyższym BMI, jednakże w badanej przez nich populacji olbrzymia większość pacjentów nie spełniała nawet kryterium otyłości I stopnia [261]. Nie ma w dostępnym piśmiennictwie żadnych danych dotyczących przebiegu leczenia AMD u chorych z dyslipidemią aterogenną, ani u chorych z obciążającym wywiadem rodzinnym w kierunku chorób układu sercowo-naczyniowego. Obecne są natomiast publikacje pokazujące defekty genetyczne sprzyjające gorszej odpowiedzi na leczenie. Figer *i wsp.* wykazali, że aż 50% różnych polimorfizmów pojedynczych nukleotydów genu kodującego czynnik H dopełniacza, skutkuje gorszą czynnością odpowiedzią na leczenie [56].

Przedstawione wyniki badań własnych pokazały, że w różnego stopnia zakresie, wpływ na skuteczność leczenia preparatami anti-VEGF pacjentów z wysiękową postacią AMD miała obecność nadciśnienia tętniczego, hipercholesterolemii LDL oraz PChN. Informacje na ten temat dostępne w piśmiennictwie, zarówno w kontekście tych trzech czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, jak i w kontekście czynników pozostałych, nie są jednoznaczne. W badaniach epidemiologicznych, takich jak Framingham Heart Study i Multiple Risk Factor Intervention Trial wykazano, że wpływ kilku współwystępujących czynników ryzyka ma charakter addytywny [65,141]. Sumaryczny wpływ nadciśnienia tętniczego, hipercholesterolemii i palenia tytoniu jest znacznie większy, aniżeli każdego z tych czynników z osobna. Biorąc to pod uwagę, przeprowadzono dodatkową analizę statystyczną, która jednak nie wykazała, aby w badanej grupie łączne występowanie kilku czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego miało wpływ na wyniki terapii. Trzeba jednak podkreślić, że ich wspólne



negatywne oddziaływanie na ostrość widzenia było na granicy istotności statystycznej (Tabela 4). Piermarocchi *i wsp.* także opisali skumulowany negatywny wpływ nadciśnienia tętniczego i palenia tytoniu u pacjentów z niekorzystnymi allelami czynnika H dopełniacza podczas leczenia ranibizumabem właśnie na ostrość widzenia [168].

Ostatnią częścią pracy była analiza wpływu badanych czynników ryzyka na uzyskany efekt czynnościowy i morfologiczny leczenia w zależności od rodzaju zastosowanego preparatu anty-VEGF. W przedmiotowym badaniu stosowano dwa dozorkistkowe preparaty: aflibercept i ranibizumab. Leki podawano zgodnie z regułami przedstawionymi w ChPL. Warto zaznaczyć, że w 12-miesięcznym okresie leczenia i obserwacji wykonano zdecydowanie więcej iniekcji afliberceptu niż ranibizumabu (498 vs 183 iniekcji; odpowiednio: 7,5 iniekcji/oko/rok vs 5,7 iniekcji/oko/rok). Różnica ta wynikała przede wszystkim z różnej liczby oczu leczonych poszczególnymi preparatami (66 vs 32 oczu), oraz z odmiennych schematów podawania. Wyniki przeprowadzonej analizy statystycznej wskazują, że wpływ badanych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych na efekt czynnościowy i morfologiczny leczenia pacjentów z wysiękową postacią AMD nie jest zależny od rodzaju podawanego preparatu anty-VEGF (wyników analizy nie zamieszczono w pracy). Wpływ ten był podobny niezależnie od tego, czy podawano aflibercept, czy ranibizumab. Nie zaobserwowano także, aby efektywność leczenia poszczególnymi preparatami była zależna od liczby wspólnie występujących czynników ryzyka. Uzyskane wyniki nie są raczej zaskakujące. Oba preparaty mają podobny mechanizm działania. Ich efekt czynnościowy i morfologiczny jest przede wszystkim wynikiem hamowania aktywności naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu, a istniejące różnice w budowie chemicznej i/lub farmakokinetyce mają najpewniej znacznie mniejsze znaczenie. Nie ma publikacji porównujących efektywność terapii ranibizumabem i afliberceptem w zależności od obecności określonych czynników

ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Można znaleźć raporty oceniające wpływ poszczególnych czynników ryzyka na efektywność terapii pojedynczym preparatem anty-VEGF (częściej ranibizumabem) [32,121,168], lub ogólnie terapii anty-VEGF (pacjenci leczeni różnymi preparatami) [10,261], ale badań porównawczych nie ma. Takie analizy są jednak oczekiwane.

Wprowadzenie preparatów anty-VEGF do praktyki klinicznej stało się punktem zwrotnym w leczeniu wysiękowej postaci AMD. To rewolucja, która umożliwiła lekarzom walkę z towarzyszącą tej chorobie postępującą utratą widzenia. Prowadzone są badania nad nowymi preparatami, najbardziej optymalnymi schematami leczenia, ale dzisiaj już nie można kwestionować tej formy terapii; nie można zaprzeczać jej skuteczności, której skala znacznie przewyższa wszystkie dotychczasowe formy postępowania wobec tej choroby. Dzisiaj zadaniem badaczy jest jej udoskonalanie; poszukiwanie sposobów, które w jeszcze większym stopniu zwiększyłyby jej skuteczność. Prezentowana praca jest tego przykładem. Podobieństwa patogenetyczne pomiędzy miażdżycą tętnic, prowadzącą do wielu chorób układu sercowo-naczyniowego, oraz zwyrodnieniem plamki związanym z wiekiem, zapoczątkowały badania nad wpływem dobrze poznanych i prawidłowo zdefiniowanych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych na powstanie, rozwój oraz przebieg leczenia AMD. Pokusą jest przede wszystkim fakt, że wiele z tych czynników ma charakter modyfikowalny. Modyfikacja tych czynników, czyli na przykład normalizacja ciśnienia tętniczego, wdrożenie leczenia hipolipemizującego, zaprzestanie palenia, czy redukcja masy ciała, okazały się niezwykle skuteczne w walce z postępującą miażdżycą. I właśnie z racji istniejących podobieństw patogenetycznych, wysunięto podejrzenie, że takie postępowanie może być również skuteczne w leczeniu AMD. Niewątpliwie dostrzeżono, że niektóre czynniki ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego mają istotny wpływ

na rozwój i efektywność leczenia wysiękowej postaci AMD, jednak wyniki badań nie są jednoznaczne, a w wielu przypadkach po prostu sprzeczne. Oczekiwania były raczej większe. Siatkówka jest tkanką wysoce specyficzną, z unaczynieniem, którego nawet niewielkiego stopnia uszkodzenia prowadzą do różnej skali zaburzeń widzenia. Być może długotrwałość oddziaływania tych czynników ryzyka sprawia, że ich modyfikacja nie wyzwała już na poziomie siatkówki tak pozytywnych efektów, zwłaszcza w populacji osób starszych. Niemniej, warto byłoby prowadzić obserwację dłużej i na znacznie większej grupie chorych. Wyniki uzyskane w tak prowadzonej analizie charakteryzowałyby się bez wątpienia większą wiarygodnością i wartością kliniczną.

Należy jednak podkreślić, że rosnąca dostępność do specjalistycznej diagnostyki sprawiły, że choroba jest często rozpoznawalna już we wczesnych fazach rozwoju, w których skuteczność leczenia jest największa. Dostrzeżono postaci choroby wymagające terapii niezwłocznej, intensywnej. Docenia się znaczenie medycyny spersonalizowanej, z leczeniem dostosowanym do potrzeb danego pacjenta. Modyfikacja czynników ryzyka, które mogłyby przyczyniać się do progresji choroby i/lub pogarszać wyniki leczenia, jest bez wątpienia jej istotną częścią. Być może dalsze badania pozwolą bardziej sprecyzować rolę czynników ryzyka chorób układu krążenia. Być może pozwolą zidentyfikować inne, nowe, może nawet ważniejsze czynniki ryzyka rozwoju wysiękowej postaci AMD, których eliminacja okaże się równie skuteczna, jak samo leczenie.

## 6. WNIOSKI

1. Doszkliskowe podawanie preparatów anti-VEGF, według schematów leczenia stosowanych w PL, jest wysoce skuteczną metodą leczenia pacjentów z wysiękową postacią AMD, pozwalającą uzyskać poprawę morfologiczną i czynnościową podobną do uzyskiwanej w badaniach RWD.
2. Efektywność terapii jest zależna od stopnia zaawansowania choroby. Większą poprawę można uzyskać u pacjentów z wyjściowo gorszym obrazem morfologicznym i z gorszą ostrością widzenia. Jednocześnie pacjenci z wyjściowo lepszymi parametrami zachowują dobrą BCVA i prawidłową morfologię siatkówki centralnej chociaż efekt terapii mierzony różnicą liczby liter i grubością CRT nie jest tak znaczący.
3. Występowanie czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego w badanej grupie pacjentów z AMD jest podobne, jak w populacji ogólnej osób w podobnym wieku. Rzadziej obserwuje się jedynie występowanie otyłości i obniżonego stężenia cholesterolu-HDL. Częstsza jest natomiast hipercholesterolemia LDL wśród pacjentów z AMD.
4. Nadciśnienie tętnicze jest najsilniejszym, negatywnym czynnikiem predykcyjnym uzyskanego efektu leczenia. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym uzyskano zarówno gorsze wyniki morfologiczne, jak i czynnościowe. Ponadto, hipercholesterolemia LDL ograniczała poprawę morfologiczną, a PChN ograniczała poprawę czynnościową prowadzonej terapii. Pozostałe badane czynniki ryzyka nie miały istotnego wpływu na efekty terapii ant-VEGF w badanej grupie pacjentów z AMD.
5. Końcowy efekt terapii nie był zależny, ani od liczby obecnych czynników ryzyka, ani od rodzaju podawanego preparatu anti-VEGF.
6. Modyfikacja czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego powinna być uzupełniającą formą leczenia pacjentów z wysiękową postacią AMD.

## STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM

Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (AMD) to choroba zewnętrznych warstw centralnej części siatkówki oraz naczyńówki, dotycząca chorych >50 roku życia. W krajach rozwiniętych, jest najczęstszą przyczyną znacznego pogorszenia widzenia u osób starszych. Patogeneza choroby nie jest dokładnie poznana, ale na rozwój choroby mają wpływ predyspozycje genetyczne i uwarunkowania środowiskowe, które oddziałują na naturalne procesy starzenia się siatkówki. Wprowadzenie w pierwszej dekadzie XXI wieku do leczenia preparatów hamujących działanie śródbłonkowego czynnika wzrostu (anty-VEGF) było rewolucją w postępowaniu wobec pacjentów z wysiękową postacią AMD, jednak nie wszyscy pacjenci odpowiadają na ten rodzaj terapii. Nadal poszukuje się czynników mogących poprawić efektywność prowadzonego leczenia. Dostrzeżono wiele podobieństw pomiędzy etiopatogenezą miażdżycy i AMD. Klasyczna blaszka miażdżycowa ma strukturę zbliżoną do druz, które są znakiem rozpoznawczym AMD, a u pacjentów z rozpoznaniem AMD częściej występują ostre zespoły wieńcowe i udary mózgu. Czynniki ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego są dobrze zdefiniowane, a ich modyfikacja skutkuje znaczną poprawą efektywności leczenia chorób układu krążenia. Celem niniejszej pracy była analiza częstości występowania klasycznych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego w populacji chorych z wysiękową postacią AMD oraz analiza ich wpływu na efektywność doszklistkowej terapii anti-VEGF.

Badaniem objęto 98 oczu pacjentów z wysiękową postacią AMD rozpoczynających terapię preparatami anti-VEGF (ranibizumabem i afliberceptem) zgodnie ze zatwierdzonymi schematami podawania obu leków. U wszystkich pacjentów przed włączeniem do badania wykonano pełne badanie okulistyczne, optyczną koherentną tomografię (OCT) oraz angiografię fluoresceinową. Ocenę ostrości widzenia (BCVA) oraz grubości siatkówki centralnej (CRT; w dołku, maksymalną oraz średnią) powtarzano na kolejnych wizytach kontrolnych. U wszystkich pacjentów przeprowadzono szczegółowy wywiad dotyczący chorób sercowo-naczyniowych,

wykonano badania antropometryczne oraz laboratoryjne, co pozwoliło u każdego pacjenta zweryfikować obecność każdego z 10 podstawowych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego: wiek, płeć, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, palenie tytoniu, hipercholesterolemia, dyslipidemia aterogenna, otyłość, obciążenie rodzinne i przewlekła choroba nerek. Obserwację prowadzono przez 12 miesięcy. Przeanalizowano częstość występowania czynników ryzyka w badanej populacji, ogólną odpowiedź na stosowane leczenie, a przede wszystkim odpowiedź uzyskaną w zależności od obecności poszczególnych czynników ryzyka i podawanego preparatu anti-VEGF.

Występowanie czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego w badanej grupie pacjentów z AMD było podobne, jak w populacji ogólnej osób w podobnym wieku. Rzadziej obserwowano jedynie występowanie otyłości i obniżonego stężenia cholesterolu-HDL, natomiast częstsza była hipercholesterolemia LDL wśród pacjentów z AMD. Doszkliskowe podawanie preparatów anti-VEGF okazało się być skuteczną metodą leczenia wysiękowej postaci AMD. Ostrość widzenia (BCVA) poprawiła się w całej badanej grupie średnio o 4,6 litery, a grupa responderów w tym zakresie stanowiła 75,5%. Obserwowano także poprawę morfologiczną. Średnia redukcja grubości siatkówki (CRT) w dołku po 12 miesiącach od rozpoczęcia terapii anti-VEGF wyniosła 130,76  $\mu\text{m}$ , co odpowiada jej redukcji o 30%, a odsetek responderów stanowił 82,65%. Znotowano istotne statystycznie, negatywne korelacje pomiędzy początkową BCVA, a wielkością jej zmiany po 12 miesiącach leczenia ( $r = -0,522$ ;  $p < 0,01$ ), jak również pomiędzy początkową wartością CRT w dołku, a wielkością jej redukcji po 12 miesiącach leczenia ( $r = -0,796$ ;  $p < 0,01$ ). Szczegółowa analiza uzyskanych wyników pokazała, że negatywny wpływ na wyniki leczenia miała obecność nadciśnienia tętniczego, hipercholesterolemii LDL oraz przewlekłej choroby nerek. Osoby z nadciśnieniem tętniczym wykazywały znacznie mniejszą poprawę BCVA ( $2,3 \pm 14,7$  vs  $10,1 \pm 11,9$  liter;  $p < 0,01$ ); znacznie mniejszy był w tej grupie także odsetek responderów ( $89,7$  vs  $69,6\%$ ;  $p < 0,05$ ). U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, słabsza była także odpowiedź morfologiczna. Średnia CRT uległa istotnie większej redukcji w grupie

pacjentów bez tej choroby ( $22,5 \pm 31,1$  vs  $36,9 \pm 37,6$   $\mu\text{m}$ ;  $p < 0,05$ ), chociaż odsetek responderów nie różnił się istotnie pomiędzy grupami. W grupie pacjentów z hipercholesterolemią LDL, obserwowano mniejszą redukcję CRT maksymalnej ( $194,2 \pm 170,3$  vs.  $114,1 \pm 136,3$   $\mu\text{m}$ ;  $p < 0,02$ ) i CRT w dołku ( $192,6 \pm 178,6$  vs.  $113,9 \pm 169,5$   $\mu\text{m}$ ;  $p < 0,05$ ), natomiast u pacjentów z PChN, zanotowano mniejszą poprawę ostrości widzenia ( $2,0 \pm 7,7$  vs.  $5,6 \pm 16,2$  liter;  $p < 0,05$ ) w porównaniu do grupy pacjentów z prawidłową funkcją nerek. Pozostałe czynniki ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego nie miały istotnego wpływu na efektywność prowadzonego leczenia w badanej populacji, podobnie jak nie miała istotnego wpływu ilość obecnych czynników ryzyka, jak i rodzaj stosowanego preparatu.

Uzyskane wyniki potwierdzają, że doszklistkowe podawanie preparatów anty-VEGF, niezależnie od tego, czy jest to ranibizumab, czy aflibercept, jest skuteczną metodą leczenia wysiękowej postaci AMD. Efektywność takiego postępowania jest mniejsza u chorych ze współistniejącym nadciśnieniem tętniczym, hipercholesterolemią LDL, a także PChN. Wydaje się, że modyfikacja współwystępujących czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego powinna być uzupełniającą formą terapii pacjentów z neowaskularną postacią choroby.

## **STRESZCZENIE W JĘZYKU ANGIELSKIM**

Age-related macular degeneration (AMD) is a disease of outer layers of central retina and choroid. It is a leading cause of significant visual impairment in patients over 50 years of age in developed countries. The pathogenesis of the disease is not fully understood, but it seems to be a combination of genetic and environmental factors that affects the natural aging process of a retina. The introduction of intravitreal anti-VEGF antibodies injections to the treatment of neovascular form of AMD was a real revolution, however, there are some patients who do not respond to this type of therapy. Investigators continue to search for the factors, which may improve the efficacy of AMD treatment.

Many common features were found between atherosclerosis and AMD. The molecular composition of drusen, which are the hallmark of AMD, is quite similar to that of atherosclerotic plaque. There are also many reports showing that AMD is associated with increased risk of acute coronary artery disease and stroke. Risk factors for cardiovascular diseases are well defined and their modification results in a significant improvement in the effectiveness of treatment. The aim of this study was to determine the prevalence of cardiovascular risk factors in the group of patients with exudative AMD and to analyze their impact on the effectiveness of intravitreal anti-VEGF therapy.

N=98 eyes of treatment-naïve patients with neovascular form of AMD were included in the study. All patients had a full ophthalmologic examination, including an optical coherent tomography (OCT) and a fluorescein angiography. The assessment of best corrected visual acuity (BCVA) and central retinal thickness (CRT; mean, maximum, foveal) were performed before the study and at all follow-up visits. In all the patients, a detailed history of cardiovascular diseases was taken, anthropometric and laboratory tests were performed to verify the presence of 10 basic cardiovascular risk factors: age, gender, arterial hypertension, diabetes mellitus, smoking, hypercholesterolemia, atherogenic dyslipidemia, obesity, positive family history of cardiovascular disease and chronic kidney disease (CKD). Anti-VEGF agents (aflibercept or ranibizumab) were administered intravitreally according to the approved treatment regimens for both drugs,



and the patients were followed up for 12 months. The studied population was analyzed in terms of the prevalence of the cardiovascular risk factors, the overall response to the treatment, and most of all, the impact of studied risk factors on the effectiveness of anti-VEGF therapy.

The incidence of cardiovascular risk factors in the studied group of patients with AMD was similar to one observed in general population at the same age. Only obesity and low HDL-cholesterol were observed less frequently in patients with AMD. The study confirmed that intravitreal administration of anti-VEGF agents is an effective method of treatment for exudative AMD. Visual acuity (BCVA) improved by a mean of 4,6 letters in the whole studied group, and the group of responders accounted for 75,5%. Morphological improvement was also observed. After 12 months of treatment, the mean foveal CRT reduction was 130,76  $\mu\text{m}$  (30%) and the group of responders accounted for 82.65%. Statistically significant negative correlation was found between the initial BCVA and its change after 12 months of anti-VEGF treatment ( $r = -0,522$ ;  $p < 0,01$ ), as well as between the initial foveal CRT and its reduction after the therapy ( $r = -0,796$ ;  $p < 0,01$ ). The detailed analysis of the obtained results indicated that the presence of arterial hypertension, LDL-hypercholesterolemia, and chronic kidney disease have a negative impact on the outcomes of the treatment of AMD. Subjects with co-existing arterial hypertension presented significantly weaker improvement in BCVA ( $2,3 \pm 14,7$  vs  $10,1 \pm 11,9$  letters;  $p < 0,01$ ); the percentage of responders was also significantly lower (89,7 vs 69,6%). The morphological response was also poorer in the hypertensive group. The mean CRT reduction was smaller in patients with hypertension than in those without it ( $22,5 \pm 31,1$  vs  $36,9 \pm 37,6$   $\mu\text{m}$ ;  $p < 0,05$ ), however, the percentage of responders did not differ significantly between the groups. The smaller reductions of maximum CRT ( $114,1 \pm 136,3$  vs  $194,2 \pm 170,3$   $\mu\text{m}$ ;  $p < 0,02$ ) and foveal CRT ( $113,9 \pm 169,5$  vs  $192,6 \pm 178,6$   $\mu\text{m}$ ;  $p < 0,05$ ) were observed in patients with LDL-hypercholesterolemia, as compared with normocholesterolemic patients, and a weaker BCVA improvement ( $2,0 \pm 7,7$  vs  $5,6 \pm 16,2$  letters;  $p < 0,05$ ) was observed in patients with CKD, when compared to patients

with normal renal function. Other cardiovascular risk factors did not have a significant impact on the effectiveness of AMD treatment in the studied population, just like the number of risk factors and the type of used anti-VEGF agent.

The obtained results confirm that intravitreal administration of anti-VEGF agents (ranibizumab or aflibercept) is an effective treatment method of neovascular AMD. This therapy is less effective in patients with concomitant arterial hypertension, LDL-hypercholesterolemia, and CKD. It seems that the modification of coexisting cardiovascular risk factors should be a complementary form of therapy of exudative AMD.

## PIŚMIENNICTWO

1. Age-Related Eye Disease Study Research Group. Risk factors associated with age-related macular degeneration. A case-control study in the age-related eye disease study: Age-Related Eye Disease Study Report Number 3. *Ophthalmology* 2000; 107:2224-2232
2. Al-Khersan H, Hussain RM, Ciulla TA, Dugel PU: Innovative therapies for neovascular age-related macular degeneration. *Expert Opin Pharmacother* 2019;20:1879-1891
3. Amoaku W, Balaskas K, Cudrnak T, Downey L, Groppe M, Mahmood S, Mehta H, Mohamed Q, Mushtaq B, Severn P, Vardarinos A, Yang Y, Younis S: Initiation and maintenance of a Treat-and-Extend regimen for ranibizumab therapy in wet age-related macular degeneration: recommendations from the UK Retinal Outcomes Group. *Clin Ophthalmol* 2018;12:1731-1740
4. Amoaku WM, Chakravarthy U, Gale R, Gavin M, Ghanchi F, Gibson J, Harding S, Johnston RL, Kelly SP, Lotery A, Mahmood S, Menon G, Sivaprasad S, Talks J, Tufail A, Yang Y: Defining response to anti-VEGF therapies in neovascular AMD. *Eye (Lond)* 2015;29:721-731
5. Ardeljan D, Chan CC: Aging is not a disease: distinguishing age-related macular degeneration from aging. *Prog Retin Eye Res* 2013;37:68-89
6. Ashraf M, Souka A, Adelman RA: Age-related macular degeneration: using morphological predictors to modify current treatment protocols. *Acta Ophthalmol* 2018;96:120-133
7. Avery RL, Castellarin AA, Steinle NC, Dhoot DS, Pieramici DJ, See R, Couvillion S, Nasir MA, Rabena MD, Maia M, Van Everen S, Le K, Hanley WD: Systemic pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravitreal aflibercept, bevacizumab, and ranibizumab. *Retina* 2017;37:1847-1858
8. Balaratnasingam C, Cherepanoff S, Dolz-Marco R, Killingsworth M, Chen FK, Mendis R, Mrejen S, Khoon Too L, Gal-Or O, Curcio CA, Freund KB, Yannuzzi LA: Cuticular Drusen: Clinical Phenotypes and Natural History Defined Using Multimodal Imaging. *Ophthalmology* 2018;125:100-118
9. Balaratnasingam C, Dhrami-Gavazi E, McCann JT, Ghadiali Q, Freund KB: Aflibercept: a review of its use in the treatment of choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration. *Clin Ophthalmol* 2015;9:2355–2371
10. Bek T, Klug SE: Age, sex, and type of medication predict the effect of anti-VEGF treatment on central retinal thickness in wet age-related macular degeneration. *Clin Ophthalmol* 2018;12:473-479
11. Bernstein PS, Li B, Vachali PP, Gorusupudi A, Shyam R, Henriksen BS, Nolan JM: Lutein, Zeaxanthin, and meso-Zeaxanthin: the basic and clinical science underlying carotenoid-based nutritional interventions against ocular disease, *Prog Retin Eye Res.* 2016;50:34–66
12. Bhandari S, Nguyen V, Arnold J, Young S, Banerjee G, Gillies M, Barthelmes D: Treatment Outcomes of Ranibizumab versus Aflibercept for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Data from the Fight Retinal Blindness! Registry. *Ophthalmology.* 2020;127:369-376

13. Bhutto I, Luty G: Understanding age-related macular degeneration (AMD): relationships between the photoreceptor/retinal pigment epithelium/Bruch's membrane/ choriocapillaris complex. *Mol Aspects Med* 2012;33:295-317
14. Boos CJ, Lip GY, Blann AD: Circulating endothelial cells in cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2006;48: 1538–1547
15. Brandao E: *Genetics of AMD* [w:] Silva R, Bandello F: *Age-related macular degeneration*, Ger Group 2010, Thea Portugal, wyd.1:37-44
16. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY, Sy JP, Schneider S, ANCHOR Study Group: Ranibizumab versus Verteporfin for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *N.Engl.J Med* 2006;355: 1432-1444
17. Busbee BG, Ho AC, Brown DM, Heier JS, Suñer IJ, Li Z, Rubio RG, Lai P, HARBOR Study Group: Twelve-month efficacy and safety of 0.5 mg or 2.0 mg ranibizumab in patients with subfoveal neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2013;120:1046-1056
18. Cachulo ML: *Development and progression of AMD* [w:] Bandello F: *Age-related macular degeneration*. Ger Group 2010, Edition Thea Portugal, wyd.1:51-58
19. Campochiaro PA, Marcus DM, Awh CC, Regillo C, Adamis AP, Bantsev V, Chiang Y, Ehrlich JS, Erickson S, Hanley WD, Horvath J, Maass KF, Singh N, Tang F, Barteselli G: The Port Delivery System with Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Results from the Randomized Phase 2 Ladder Clinical Trial. *Ophthalmology* 2019;126:1141-1154
20. Carneiro A: *Angiogenesis* [w:] Bandello F: *Age-related macular degeneration*. Ger Group 2010, Thea Portugal, wyd.1:45-49
21. Chakravarthy U, Augood C, Bentham GC, de Jong PTVM, Rahu M, Seland J, Soubrane G, Tomazzoli L, Topouzis F, Vingerling JR, Vioque J, Young IS, Fletcher AE: Cigarette smoking and age-related macular degeneration in the EUREYE Study. *Ophthalmology* 2007;114:1157–1163
22. Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, Downes S, Lotery AJ, Dakin HA, Culliford L, Scott LJ, Nash RL, Taylor J, Muldrew A, Sahni J, Wordsworth S, Raftery J, Peto T, Reeves BC: A randomised controlled trial to assess the clinical effectiveness and cost-effectiveness of alternative treatments to Inhibit VEGF in Age-related choroidal Neovascularisation (IVAN). *Health Technol Assess* 2015; 19:1-298
23. Chakravarthy U, Williams M and AMD Guidelines Group The Royal College of Ophthalmologists Guidelines on AMD: Executive Summary. *Eye (Lond)* 2013; 27:1429–1431
24. Chakravarthy U, Wong TY, Fletcher A, Pault E, Evans C, Zlateva G, Buggage R, Pleil A, Mitchell P: Clinical risk factors for age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *BMC Ophthalmol* 2010;13:1-13
25. Charakterystyka produktu leczniczego Eylea, 25/05/2019, EU/1/12/797/002 ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180730141681/anx 141681 pl.pdf
26. Charakterystyka produktu leczniczego Lucentis, 28/03/2019, EMEA/H/C/000715-II/0075/G

[https://www.ema.europa.eu/en/documengats/product-information/lucentis-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documengats/product-information/lucentis-epar-product-information_pl.pdf)

27. Chen YJ, Yeung L, Sun CC, Huang CC, Chen KS, Lu YH: Age-Related Macular Degeneration in Chronic Kidney Disease: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Am J Nephrol* 2018;48:278-291
28. Chew EY, Clemons TE, Sangiovanni JP, Danis RP, Ferris FL 3rd, Elman MJ, Antoszyk AN, Ruby AJ, Orth D, Bressler SB, Fish GE, Hubbard GB, Klein ML, Chandra SR, Blodi BA, Domalpally A, Friberg T, Wong WT, Rosenfeld PJ, Agrón E, Toth CA, Bernstein PS, Sperduto RD, Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) Research Group: Secondary analyses of the effects of lutein/zeaxanthin on age-related macular degeneration progression: AREDS2 report No. 3. *JAMA Ophthalmol* 2014;132:142-149
29. Chirco KR, Sohn EH, Stone EM, Tucker BA, Mullins RF: Structural and molecular changes in the aging choroid: implications for age-related macular degeneration. *Eye (Lond)* 2017;31:10-25
30. Chudek J, Wieczorowska -Tobis K, Zejda J, Węgrowicz - Rebandel I, Więcek A, Zdrojewski T: *Częstość występowania przewlekłej choroby nerek u osób w wieku podeszłym w Polsce [w:] Aspekty medyczne, psychologiczne, socjologiczne i ekonomiczne starzenia się ludzi w Polsce „PolSenior”*, Termedia, Poznań 2012, wyd.1:223 – 235
31. Clemons TE, Milton RC, Klein R, Seddon JM, Ferris FL 3rd; Age-Related Eye Disease Study Research Group: Risk factors for the incidence of Advanced Age-Related Macular Degeneration in the Age-Related Eye Disease Study (AREDS) AREDS report no. 19. *Ophthalmology* 2005;112:533-539
32. Cobos E, Recalde S, Anter J, Hernandez-Sanchez M, Barreales C, Leticia Olavarrieta L, Alicia Valverde A, Marta Suarez-Figueroa M, Cruz F, Abraldes M, Pérez-Pérez J, Fernández-Robredo P, Arias L, García-Layana A: Association between CFH, CFB, ARMS2, SERPINF1, VEGFR1 and VEGF polymorphisms and anatomical and functional response to ranibizumab treatment in neovascular age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol* 2018;96:1-12
33. Cohen DL, Townsend RR, Angell SY, DiPette DJ: The World Health Organization recognizes noncommunicable diseases and raised blood pressure as global health priority for 2025. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2014;16:624
34. Colijn JM, Buitendijk GHS, Prokofyeva E, Alves D, Cachulo ML, Khawaja AP, Cougnard-Gregoire A, Merle BM, Korb C, Erke MG, Bron A, Anastasopoulos E, Meester-Smoor MA, Segato T, Piermarocchi S, de Jong PT, Vingerling JR, Topouzis F, Creuzot-Garcher C, Bertelsen G, Pfeiffer N, Fletcher AE, Foster PJ, Silva R, Korobelnik JF, Delcourt C, Klaver CC, EYE-RISK consortium, European Eye: Prevalence of Age-Related Macular Degeneration in Europe: The Past and the Future. *Ophthalmology* 2017;124: 1753-1763
35. Corneiro A: *Pathogenic mechanisms* [w:] Silva R. Bandello F: *Age-related macular degeneration*, Ger Group 2010, Thea Portugal, wyd.1:31-35
36. Cougnard-Grégoire A, Delyfer MN, Korobelnik JF, Rougier MB, Malet F, Le Goff M, Dartigues JF, Colin J, Barberger-Gateau P, Delcourt C: Long-Term Blood Pressure and Age-Related Macular Degeneration: The ALIENOR Study. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2013;54:1905-1912

37. Crabb JW, Miyagi M, Gu X, Shadrach K, West KA, Sakaguchi H, Kamei M, Hasan A, Yan L, Rayborn ME, Salomon RG, Hollyfield JG: Drusen proteome analysis: an approach to the etiology of age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:14682-14687
38. Curcio CA, Millican CL, Bailey T, Kruth HS: Accumulation of cholesterol with age in human Bruch's membrane. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:265-274
39. Curcio CA: Antecedents of Soft Drusen, the Specific Deposits of Age-Related Macular Degeneration, in the *Biology of Human Macula*. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018;59:182–194
40. Curcio CA: Soft Drusen in Age-Related Macular Degeneration: Biology and Targeting Via the Oil Spill Strategies. *Vis Sci* 2018;59:160-181
41. D'Agostino RB, Vasan, RS, Pencina, MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, Kannel WB: General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008;117:743–753
42. Dedania VS, Grob S, Zhang K, Bakri SJ: Pharmacogenomics of response to anti-VEGF therapy in exudative age-related macular degeneration. *Retina* 2015;35: 381-391
43. Del Giudice A, Pompa G, Aucella F: Hypertension in the elderly. *J Nephrol* 2010;23 Suppl 15:61–71
44. Delacourt C: *Epidemiology of AMD* [w:] Bandello F. *Age-related macular degeneration*, Ger Group 2010, Thea Portugal, wyd.1:11-19
45. Delcourt C, Diaz JL, Ponton-Sanchez A, Papoz L: Smoking and age-related macular degeneration. The POLA Study. *Pathologies Oculaires Liées à l'Age*. *Arch Ophthalmol* 1998;116:1031-1035
46. Delcourt C, Michel F, Colvez A, Lacroux A, Delage M, Vernet MH; POLA Study Group: Associations of cardiovascular disease and its risk factors with age-related macular degeneration: the POLA study. *Ophthalmic Epidemiol* 2001;8:237-249
47. Delcourt C, Souied E, Sanchez A, Bandello F; STARS Survey Group: Development and Validation of a Risk Score for Age-Related Macular Degeneration: The STARS Questionnaire. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017;58:6399-6407
48. Drobek–Słowik M, Karczewicz D, Safranow K: Potencjalny udział stresu oksydacyjnego w patogenezie zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD). *Postępy Hig Med Dosw* 2007;61: 28-37
49. Dudziak M, Deeg P, Raczak G: Wpływ procesu zapalnego na zmiany w układzie krążenia u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek. *Kardiol Pol* 2009;67 supl.6:426-430
50. Dugel PU, Koh A, Ogura Y, Jaffe GJ, Schmidt-Erfurth U, Brown DM, Gomes AV, Warburton J, Weichselberger A, Holz FG; HAWK and HARRIER Study Investigators; HAWK and HARRIER: Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Masked Trials of Brolicizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology* 2020;127:72-84
51. Erke MG, Bertelsen G, Peto T, Sjølie AK, Lindekleiv H, Njølstad I: Cardiovascular risk factors associated with age-related macular degeneration: the Tromsø Study. *Acta Ophthalmol* 2014;92: 662-669

52. Falkner CI, Leitich H, Frommlet F, Bauer P, Binder S: The end of submacular surgery for age-related macular degeneration? A meta-analysis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245:490-501
53. Fan Q, Maranville JC, Fritsche L, Sim X, Cheung CMG, Chen LJ, Gorski M, Yamashiro K, Ahn J, Laude A, Dorajoo R, Lim TH, Teo YY, Blaustein RO, Yoshimura N, Park KH, Pang CP, Tai ES, Khor CC, Wong TY, Runz H, Cheng CY: HDL-cholesterol levels and risk of age-related macular degeneration: a multiethnic genetic study using Mendelian randomization. *Int J Epidemiol* 2017;46:1891-1902
54. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J: The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 2003;9:669-676
55. Ferris FL, Davis MD, Clemons TE, Lee LY, Chew EY, Lindblad AS, Milton RC, Bressler SB, Klein R: Age-Related Eye Disease Study (AREDS) Research Group. A simplified severity scale for age-related macular degeneration: AREDS Report No. 18. *Arch Ophthalmol* 2005;123:1570-1574
56. Finger RP, Wickremasinghe SS, Baird PN, Guymer RH: Predictors of anti-VEGF treatment response in neovascular age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 2014;59:1-18
57. Fisher SA, Abecasis GR, Yashar BM, Zarepari S, Swaroop A, Iyengar SK, Klein BE, Klein R, Lee KE, Majewski J, Schultz DW, Klein ML, Seddon JM, Santangelo SL, Weeks DE, Conley YP, Mah TS, Schmidt S, Haines JL, Pericak-Vance MA, Gorin MB, Schulz HL, Pardi F, Lewis CM, Weber BH: Meta-analysis of genome scans of age-related macular degeneration. *Hum Mol Genet* 2005;14:2257-2264
58. Fraser-Bell S, Wu J, Klein R, Azen SP, Hooper C, Foong AWP, Varma R: Cardiovascular risk factors and age-related macular degeneration: the Los Angeles Latino Eye Study. *Am J Ophthalmol* 2008;145:308–316
59. Friedman DS, O'Colmain BJ, Muñoz B, Tomany SC, McCarty C, de Jong PT, Nemesure B, Mitchell P, Kempen J; Eye Diseases Prevalence Research Group: Prevalence of Age-Related Macular Degeneration in the United States. *Arch Ophthalmol* 2004;122:564-572
60. Friedman E: A hemodynamic model of the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 1997;124:677-682
61. Gawęcki M, Jaszczuk-Maciejewska A, Wolnik A: Formularz STARS – nowe narzędzie analizy czynników ryzyka rozwoju zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem. *Okulistyka* 2018;2:68-73
62. Gawęcki M: *Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem* [w:] Gawęcki M: *Angiografia fluoresceinowa i indocyjaninowa – praktyczny podręcznik*. KMG Dragon`s House, Gdańsk 2016, wyd.1:53-83
63. Gawęcki Maciej: Wszystkie druzy duże i małe. *Medycyna Praktyczna online* 2019; (pobrane 26.08.2020) [www.mp.pl/okulistyka/ekspert/213875,wszystkie-druzy-duze-i-male](http://www.mp.pl/okulistyka/ekspert/213875,wszystkie-druzy-duze-i-male)
64. Gelfand BD, Ambati J: A revised hemodynamic theory of age-related macular degeneration. *Trends Mol Med* 2016;22:656-670
65. Gifford RW Jr: The role of multiple risk factors in cardiovascular morbidity and mortality. *Cleve Clin J Med* 1993;60:211-218

66. Gołębiewska J, Hautz W, Zastosowanie angio-OCT w diagnostyce i terapii okulistycznej – część I. *Ophthatherapy* 2016;3:161-171
67. Goulah JL, Alfaro III DV, Ortiz CE, *Lucentis (Ranibizumab)* [w:] Alfaro III DV *Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem*, Edra Urban&Partner, Wrocław 2017, wyd.2:203-219
68. Grunwald JE, Hariprasad SM, DuPont J, Maguire MG, Fine SL, Brucker AJ, Maguire AM, Ho AC: Foveolar choroidal blood flow in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39:385-90
69. Grunwald JE, Metelitsina T, Dupont JC, Ying GS, Maguire MG: Reduced foveolar choroidal blood flow in eyes with increasing AMD severity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:1033-1038
70. Guber J, Josifova T, Henrich PB, Guber I: Clinical risk factors for poor anatomic response to ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. *Open Ophthalmol J* 2014;8:3-6
71. Guymer RH, Baird PN, Varsamidis M, Busija L, Dimitrov PN, Aung KZ, Makeyeva GA, Richardson GJ, Lim L, Robman LD: Proof of concept, randomized, placebo-controlled study of the effect of simvastatin on the course of age-related macular degeneration. *PLoS One* 2013;8:1-10
72. Guymer RH, Wu Z, Hodgson LAB, Caruso E, Brassington KH, Tindill N, Aung KZ, McGuinness MB, Fletcher EL, Chen FK, Chakravarthy U, Arnold JJ, Heriot WJ, Durkin SR, Lek JJ, Harper CA, Wickremasinghe SS, Sandhu SS, Baglin EK, Sharangan P, Braat S, Luu CD: Laser Intervention in Early Stages of Age-Related Macular Degeneration Study Group. Subthreshold Nanosecond Laser Intervention in Age-Related Macular Degeneration: The LEAD Randomized Controlled Clinical Trial. *Ophthalmology* 2018;126:829-838
73. Hagstrom SA, Ying GS, Pauer GJT, Sturgill-Short GM, Huang J, Callanan DG, Kim IK, Klein ML, Maguire MG, Martin DF: Comparison of AMD Treatments Trials Research Group. Pharmacogenetics for genes associated with age-related macular degeneration in the Comparison of AMD Treatments Trials (CATT). *Ophthalmology* 2013;120:593-599
74. Hahn P, Acquah K, Cousins SW, Lee PP, Sloan FA: Ten-year incidence of age-related macular degeneration according to diabetic retinopathy classification among medicare beneficiaries. *Retina* 2013;33:911–919
75. Halcox JP, Banegas JR, Roy C, Dallongeville J, De Backer G, Guallar E, Perk J, Hajage D, Henriksson KM, Borghi C: Prevalence and treatment of atherogenic dyslipidemia in the primary prevention of cardiovascular disease in Europe: EURIKA, a cross-sectional observational study. *BMC Cardiovasc Disord* 2017;17:1-11
76. Hara C, Wakabayashi T, Fukushima Y, Sayanagi K, Kawasaki R, Sato S, Sakaguchi H, Nishida K: Tachyphylaxis during treatment of exudative age-related macular degeneration with aflibercept. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2019;257:2559-2569



77. Heier JS, Brown DM, Chong V, Korobelnik JF, Kaiser PK, Nguyen QD, Kirchhof B, Ho A, Ogura Y, Yancopoulos GD, Stahl N, Vittori R, Berliner AJ, Soo Y, Anderesi M, Groetzsch G, Sommerauer B, Sandbrink R, Simader C, Schmidt-Erfurth U: VIEW 1 and VIEW 2 Study Groups. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2012;119:2537-2548
78. Holz FG, Amoaku W, Donate J, Guymer RH, Kellner U, Schlingemann RO, Weichselberger A, Staurenghi G, SUSTAIN Study Group: Safety and efficacy of a flexible dosing regimen of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration: the SUSTAIN study. *Ophthalmology* 2011;118:663-671
79. Howard KP, Klein BE, Lee KE, Klein R: Measures of body shape and adiposity as related to incidence of age-related eye diseases: observations from the Beaver Dam Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55:2592-2598
80. Hu CC, Ho JD, Lin HC: Neovascular age-related macular degeneration and the risk of stroke: a 5-year population-based follow-up study. *Stroke* 2010;41:613-617
81. Hu Y, Davison F, Zhang ZG, Xu Q: Endothelial replacement and angiogenesis in arteriosclerotic lesions of allografts are contributed by circulating progenitor cells. *Circulation* 2003;108: 3122-3127
82. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, Hee MR, Flotte T, Kenton G, Puliafito CA, Fujimoto JG: Optical Coherence Tomography. *Science* 1991;254:1178-1181
83. Hyman L, Schachat AP, He Q, Leske MC: Hypertension, cardiovascular disease, and age-related macular degeneration. Age-Related Macular Degeneration Risk Factors Study Group. *Arch Ophthalmol* 2000;118:351-358
84. Ikram MA, Brusselle GGO, Murad SD, van Duijn CM, Franco OH, Goedegebure A, Klaver CCW, Nijsten TEC, Peeters RP, Stricker BH, Tiemeier H, Uitterlinden AG, Vernooij MW, Hofman A: The Rotterdam Study: 2018 update on objectives, design and main results. *Eur J Epidemiol* 2017;32:807-850
85. Inglehearn CF, Ali M, Gale R, Cassidy F, Varma D, Downey LM, Baxter PD, McKibbin M: Improved Response To Ranibizumab In Ex And Current Smokers With Age-related Macular Degeneration (AMD), But No Evidence That CFH, ARMS2/HTRA1 Or VEGF Genotypes Predict Treatment Outcome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:3325
86. Jackson TL, Chakravarthy U, Kaiser PK, Slakter JS, Jan E, Bandello F, O'Shaughnessy D, Gertner ME, Danielson L, Moshfeghi DM; INTREPID Study Group: Stereotactic radiotherapy for neovascular age-related macular degeneration. Year 2 results of the INTREPID Study. *Ophthalmology* 2015;122:138-145
87. Jackson TL, Desai R, Simpson A, Neffendorf JE, Petrarca R, Smith K, Wittes J, Lewis C, Membrey L, Haynes R, Costen M, Steel DH, Muldrew A, Chakravarthy U; Macular Epiretinal Brachytherapy versus Ranibizumab (Lucentis) Only Treatment (MERLOT) Study Group: Epimacular Brachytherapy for Previously Treated Neovascular Age-Related Macular Degeneration (MERLOT): A Phase 3 Randomized Controlled Trial. *Ophthalmology* 2016;123:1287-1296

88. Januszkiewicz-Caulier J, Mossakowska M, Zdrojewski T, Ślusarczyk P, Broczek K, Chudek J, Krzyżanowska-Świniarska, Skalska A, Franek E, Puzianowska-Kuźnicka M: *Cukrzyca i jej powikłania w podeszłym wieku* [w:] *Aspekty medyczne, psychologiczne, socjologiczne i ekonomiczne starzenia się ludzi w Polsce „PolSenior”*, Termedia Poznań 2012, wyd.1:169 – 179
89. Kahn HA, Leibowitz HM, Ganley JP, Kini MM, Colton T, Nickerson RS, Dawber TR: The Framingham Eye Study. II. Association of ophthalmic pathology with single variables previously measured in the Framingham Heart Study. *Am J Epidemiol* 1977;106:33-41
90. Kannel WB, Castelli WP, Gordon T, McNamara PM: Serum cholesterol, lipoproteins, and the risk of coronary heart disease. The Framingham study. *Ann Intern Med* 1971;74:1–12
91. Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, Revotskie N, Stokes J 3<sup>rd</sup>: Factors of risk in the development of coronary heart disease--six year follow-up experience. The Framingham Study, *Ann Intern Med* 1961;55: 33-50
92. Kardys I, de Maat MP, Klaver CC, Despriet DD, Uitterlinden AG, Hofman A, de Jong PT, Witteman JC: Usefulness of combining complement factor H and C-reactive protein genetic profiles for predicting myocardial infarction (from the Rotterdam Study). *Am J Cardiol* 2007;100: 646–648
93. Kawa MP, Machalińska A, Rogińska D, Machaliński B: Complement system in pathogenesis of AMD: dual player in degeneration and protection of retinal tissue. *J Immunol Res* 2014; 2014:1-12
94. Klaska I, Nowak JZ: Rola układu dopełniacza w fizjologii i patologii. *Postępy Hig Med Dośw* 2007;61: 167-177
95. Klaver CC, Wolfs RC, Assink JJ, van Duijn CM, Hofman A, de Jong PT: Genetic risk of age-related maculopathy. Population-based familial aggregation study. *Arch Ophthalmol* 1998;116:1646-1651
96. Klein BE, Klein R, Lee KE, Jensen SC: Measures of obesity and age-related eye diseases. *Ophthalmic Epidemiol* 2001;8:251–262
97. Klein BE, Klein R, Lee KE, Moore EL, Danforth L: Risk of incident age-related eye diseases in people with an affected sibling : The Beaver Dam Eye Study. *Am J Epidemiol* 2001;154:207-211
98. Klein R, Deng Y, Klein BE, Hyman L, Seddon J, Frank RN, Wallace RB, Hendrix SL, Kuppermann BD, Langer RD, Kuller L, Brunner R, Johnson KC, Thomas AM, Haan M: Cardiovascular disease, its risk factors and treatment, and age-related macular degeneration: Women's Health Initiative Sight Exam ancillary study. *Am J Ophthalmol* 2007;143:473-483
99. Klein R, Klein BE, Moss SE: Diabetes, hyperglycemia, and age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1992;99:1527-1534
100. Klein R, Klein BE, Moss SE: Relation of smoking to the incidence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Am J Epidemiol* 1998;147:103–110
101. Klein R, Klein BE, Tomany SC, Cruickshanks KJ: The association of cardiovascular disease with the long-term incidence of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 2003;110: 1273-1280

102. Klein R, Knudtson MD, Lee KE, Klein BE: Serum cystatin C level, kidney disease markers, and incidence of age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol* 2009;127:193-199
103. Klein RJ, Zeiss C, Chew EY, Tsai JY, Sackler RS, Haynes C, Henning AK, SanGiovanni JP, Mane SM, Mayne ST, Bracken MB, Ferris FL, Ott J, Barnstable C, Hoh J: Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science* 2005;308:385-389
104. Klettner A, Reber M, Roider J: Comparison of the efficacy of aflibercept, ranibizumab, and bevacizumab in an RPE/choroid organ culture. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014;252:1593-1598
105. Kloekener-Gruissem B, Barthelmes D, Labs S, Schindler C, Kurz-Levin M, Michels S, Fleischhauer J, Berger W, Sutter F, Menghini M: Genetic association with response to intravitreal ranibizumab in patients with neovascular AMD. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:4694-4702
106. Konsensus Rady Redakcyjnej PFP dotyczący tzw. nowych czynników i markerów ryzyka sercowo-naczyniowego, które mają potencjalnie istotne znaczenie w strategii zapobiegania chorobom sercowo-naczyniowym. *Forum Profilaktyki* 2007;2:1 – 8
107. Korb CA, Kottler UB, Wolfram C, Hoehn R, Schulz A, Zwiener I: Prevalence of age-related macular degeneration in a large European cohort: results from the population-based Gutenberg Health Study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014;252:1403-1411
108. Krebs I, Glittenberg C, Ansari-Shahrezaei S, Hagen S, Steiner I, Binder S: Non-responders to treatment with antagonists of vascular endothelial growth factor in age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2013;97:1443-1446
109. Kucharczuk J, Sikorski BŁ: *Leczenie postaci suchej zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem* [w:] Kucharczuk J, Sikorski BŁ: *Atlas diagnostyki i terapii zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem*, Górnicki Wydawnictwo Medyczne, Wrocław 2017, wyd.1:173-174
110. Kucharczuk J, Sikorski BŁ: *Leczenie postaci wysiękowej zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem* [w:] Kucharczuk J, Sikorski BŁ: *Atlas diagnostyki i terapii zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem*. Górnicki Wydawnictwo Medyczne, Wrocław 2017, wyd.1:173-174
111. Kucharczuk J, Sikorski BŁ: *Podstawowe badania diagnostyczne w zwyrodnieniu plamki związanym z wiekiem* [w:] Kucharczuk J, Sikorski BŁ: *Atlas diagnostyki i terapii zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem*. Górnicki Wydawnictwo Medyczne, Wrocław 2017, wyd.1:9-19
112. Kucharczuk J, Sikorski BŁ: *Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem – informacje ogólne* [w:] Kucharczuk J, Sikorski BŁ: *Atlas diagnostyki i terapii zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem*, Górnicki Wydawnictwo Medyczne, Wrocław 2017, wyd.1:1-8
113. Kucharczuk J, Sikorski BŁ: *Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem – postać sucha* [w:] Kucharczuk J, Sikorski BŁ: *Atlas diagnostyki i terapii zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem*, Górnicki Wydawnictwo Medyczne, Wrocław 2017, wyd.1, 21-64

114. Kucharczuk J, Sikorski BŁ: *Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem – postać wysiękowa* [w:] Kucharczuk J, Sikorski BŁ: *Atlas diagnostyki i terapii zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem*, Górnicki Wydawnictwo Medyczne, Wrocław 2017, wyd.1:65 -108
115. Kurzyk A: Angiogeneza—możliwości, problemy, perspektywy. *Postępy Biochemii* 2015;61:25-34
116. Lai TT, Hsieh YT, Yang CM, Ho TC, Yang CH: Biomarkers of optical coherence tomography in evaluating the treatment outcomes of neovascular age-related macular degeneration: a real-world study. *Sci Rep* 2019;9:529
117. Lakatta EG, Levy D: Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part I: aging arteries: a "set up" for vascular disease. *Circulation* 2003;107:139-146
118. Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE, Dubovy SR, Michels S, Feuer W, Davis JL, Flynn HW Jr, Esquiabro M: A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the PrONTO Study. *Am J Ophthalmol* 2009;148:43-58
119. LaRosa JC, Hunninghake D, Bush D, Criqui MH, Getz GS, Gotto Jr AM, Grundy SM, Rakita L, Robertson RM, Weisfeldt ML: The cholesterol facts. A summary of the evidence relating dietary fats, serum cholesterol, and coronary heart disease. A joint statement by the American Heart Association and the National Heart, Lung, and Blood Institute. The Task Force on Cholesterol Issues, American Heart Association, *Circulation* 1999;81:1721-1733
120. Lee AY, Raya AK, Kymes SM, Shiels A, Brantley MA Jr: Pharmacogenetics of complement factor H (Y402H) and treatment of exudative age-related macular degeneration with ranibizumab. *Br J Ophthalmol* 2009;93:610-613
121. Lee S, Song SJ, Yu HG: Current Smoking Is Associated with a Poor Visual Acuity Improvement after Intravitreal Ranibizumab Therapy in Patients with Exudative Age-Related Macular Degeneration. *J Korean Med Sci* 2013;28:769–774
122. Levezuel N, Puche N, Richard F, Somner JE, Zerbib J, Bastuji-Garin S, Cohen SY, Korobelnik JF, Sahel J, Soubrane G, Benlian P, Souied EH: Genotypic influences on severity of exudative age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010 ;51:2620-2625
123. Liao DS, Grossi FV, El Mehdi D, Gerber MR, Brown DM, Heier JS, Wykoff CC, Singerman LJ, Abraham P, Grassmann F, Nuernberg P, Weber BHF, Deschatelets P, Kim RY, Chung CY, Ribeiro RM, Hamdani M, Rosenfeld PJ, Boyer DS, Slakter JS, Francois CG: Complement C3 Inhibitor Pegcetacoplan for Geographic Atrophy Secondary to Age-Related Macular Degeneration: A Randomized Phase 2 Trial. *Ophthalmology* 2020;127:186–195
124. Liew G, Mitchell P, Wong TY, Iyengar SK, Wang JJ: CKD increases the risk of age-related macular degeneration. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:806-811
125. Liu K, Song Y, Xu G, Ye J, Wu Z, Liu X, Dong X, Zhang M, Xing Y, Zhu S, Chen X, Shen Y, Huang H, Yu L, Ke Z, Rosenfeld PJ, Kaiser PK, Ying G, Sun X, Xu X, PHOENIX Study Group: Conbercept for Treatment of Neovascular Age-related Macular Degeneration: Results of the Randomized Phase 3 PHOENIX Study. *Am J Ophthalmol* 2019;197:156-167

126. Lotery AJ, Gibson J, Cree AJ, Downes SM, Harding SP, Rogers CA, Reeves BC, Ennis S, Chakravarthy U, Alternative Treatments to Inhibit VEGF in Patients with Age-Related Choroidal Neovascularisation (IVAN) Study Group: Pharmacogenetic associations with vascular endothelial growth factor inhibition in participants with neovascular age-related macular degeneration in the IVAN Study. *Ophthalmology* 2013;120:2637-2643
127. Machalińska A, Dzieziejko V, Mozolewska-Piotrowska K, Karczewicz D, Wiszniewska B, Machaliński B: Elevated plasma levels of C3a complement compound in the exudative form of age-related macular degeneration. *Ophthalmic Res* 2009;42:54-59
128. Machalińska A, Kawa MP, Marlicz W, Machaliński B: Complement system activation and endothelial dysfunction in patients with age-related macular degeneration (AMD): possible relationship between AMD and atherosclerosis. *Acta Ophthalmol* 2012;90(8): 695-703
129. Machalińska A, Rola wybranych czynników wewnątrznaczyniowych w rozwoju zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem – nowe spojrzenie na patogenezę; rozprawa habilitacyjna; 2011; Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie
130. Machalińska A, Safranow K, Dzieziejko V, Mozolewska-Piotrowska K, Paczkowska E, Klos P, Pius E, Grymula K, Wiszniewska B, Karczewicz D, Machaliński: Different populations of circulating endothelial cells in patients with age-related macular degeneration: a novel insight into pathogenesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52: 93-100
131. Machalińska A: Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem jako lokalna manifestacja miażdżycy – nowe spojrzenie na etiopatogenezę. *Klinika Oczna* 2013;115:74-78
132. Macular Photocoagulation Study Group, Laser photocoagulation for juxtafoveal choroidal neovascularization. Five-year result from randomized clinical trials. *Arch. Ophthalmol* 1994;112:500-509
133. Macular Photocoagulation Study Group. Argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy. Three-year results from randomized clinical trials. *Arch Ophthalmol* 1986;104:694-701
134. Mahave A, Redondo E, Kerrison J: *Patogeneza i patofizjologia zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem* [w:] Alfaro D.V III, Jablon E.P, Kerrison J, Sharpe K, Fontal RM: *Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem*, Edra Urban&Partner, Wrocław, wyd.2:40-46
135. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ: The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular diseases: a historical perspective. *Lancet* 2014; 383: 999–1008
136. Mammadzada P, Gudmundsson J, Kvanta A, André H: Differential hypoxic response of human choroidal and retinal endothelial cells proposes tissue heterogeneity of ocular angiogenesis. *Acta Ophthalmol* 2016;94: 805-814 124
137. Marshall J: The ageing retina: physiology or pathology. *Eye (Lond)* 1987;1:282-295

138. Martin DF, Maguire MG, Ying GS, Grunwald JE, Fine SL, Jaffe GJ: Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration, CATT Research Group. *N Engl J Med* 2011;364:1897-1908
139. Martinez PF, Okoshi MP: Genetic Risk in Coronary Artery Disease. *Arq Bras Cardiol* 2018;111:62–63
140. Massa M, Rosti V, Ferrario M, Campanelli R, Ramajoli I, Rosso R, De Ferrari GM, Ferlini M, Goffredo L, Bertoletti A, Klersy C, Pecci A, Moratti R, Tavazzi L: Increased circulating hematopoietic and endothelial progenitor cells in the early phase of acute myocardial infarction. *Blood* 2005;105:199–206
141. Matyjaszczyk Piotr, Czynniki ryzyka chorób układu sercowo – naczyniowego na podstawie badań pacjentów poradni POZ, rozprawa doktorska, promotor dr hab.n.med. Wiesław Bryl, Poznań 2013, praca zrealizowana w Katedrze i Klinice Chorób Wewnętrznych, Zaburzeń Metabolicznych i Nadciśnienia Tętniczego UM w Poznaniu Kierownik: prof. dr hab. med. Danuta Pupek – Musialik
142. Menger JF, Haubitz I, Keilhauer-Strachwitz CN: Influence of AMD-risk factors on the effectiveness of anti-vegf therapy in neovascular age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:1-55
143. Metelitsina T, Grunwald JE, DuPont JC, Ying GS: Effect of systemic hypertension on foveolar choroidal blood flow in age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2006;90:342-346
144. Miller-Kasprzak E, Jagodziński PP: Endothelial progenitor cells as a new agent contributing to vascular repair. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2007;55:247-259
145. Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, Reed JE, Kearney PM, Reynolds K, Chen J, He J: Global Disparities of Hypertension Prevalence and Control: A Systematic Analysis of Population-Based Studies From 90 Countries. *Circulation* 2016;134:441–450
146. Ministerstwo Rodziny, Pracy i Polityki Społecznej, Informacja o sytuacji osób starszych w Polsce za rok 2018, Warszawa 2019  
<https://www.gov.pl/web/rodzina/informacja-o-sytuacji-osob-starszych-w-polsce-za-rok-2018> (pobrane 28.04.2020)
147. Ministerstwo Zdrowia Program Profilaktyki i Leczenia Chorób Układu Sercowo - Naczyniowego POLKARD na lata 2017-2020, Warszawa 2017  
<https://www.gov.pl/web/zdrowie/program-profilaktyki-i-leczenia-chorob-ukladu-sercowo-naczyniowego-polgard-na-lata-2017-2020> (pobrane 3.05.2019)
148. Mitchell P, Wang JJ: Diabetes, fasting blood glucose and age-related maculopathy: The Blue Mountains Eye Study. *Aust N Z J Ophthalmol* 1999;27:197–199
149. Modi YS, Tanchon C, Ehlers JP: Comparative Safety and Tolerability of Anti-VEGF therapy in Age-Related Macular Degeneration. *Drug Saf* 2015;38:279–293
150. Mooijaart SP, Koeijvoets KM, Sijbrands EJ, Daha MR, Westendorp RG: Complement factor H polymorphism Y402H associates with inflammation, visual acuity, and cardiovascular mortality in the elderly population at large. *Exp Gerontol* 2007;42:1116–1122
151. Moshfeghi AA, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, et al. Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration: twenty-four-week results of an uncontrolled open-label clinical study. *Ophthalmology*. 2006;113:1-12

152. Mossakowska M, Więcek A, Błędowski P: Aspekty medyczne, psychologiczne, socjologiczne i ekonomiczne starzenia się ludzi w Polsce „PolSenior”, Termedia Poznań 2012; wyd 1:1-598
153. Mullins RF, Russell SR, Anderson DH, Hageman GS: Drusen associated with aging and age-related macular degeneration contain proteins common to extracellular deposits associated with atherosclerosis, elastosis, amyloidosis, and dense deposit disease. *FASEB J* 2000;14:835-846
154. Namiecińska M, Marciniak K, Nowak JZ: VEGF jako czynnik angiogeny, neurotroficzny i neuroprotektoryjny. *Postępy Hig Med Dosw* 2005;59:573-583
155. Ng M, Fleming T, Robinson M: Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 [published correction appears in *Lancet*. 2014;384:746]. *Lancet* 2014;384:766–781
156. Nguyen CL, Oh LJ, Wong E, Wei J, Chilov M: Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Ophthalmol* 2018;18:1-15
157. Nischler C, Oberkofler H, Ortner C, Paikl D, Riha W, Lang N, Patsch W, Egger: Complement factor H Y402H gene polymorphism and response to intravitreal bevacizumab in exudative age-related macular degeneration SF. *Acta Ophthalmol* 2011;89:344-349
158. Nowak J.Z: Age-related macular degeneration (AMD): pathogenesis and therapy. *Pharmacol Rep.* 2006;58:353-363
159. Nowak JZ, Bienias W: Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (AMD): etiopatogeneza i strategie terapeutyczne. *Postępy Hig Med Dośw.* 2007;61: 83-94
160. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. 2017.87) Załącznik B.70: Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD) (ICD-10 H35.3) <https://www.gov.pl/web/zdrowie/choroby-nieonkologiczne>
161. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, Rangarajan S, Islam S, Pais P, McQueen MJ, Mondo C, Damasceno A, Lopez-Jaramillo P, Hankey GJ, Dans AL, Yusuf K, Truelsen T, Diener HC, Sacco RL, Ryglewicz D, Członkowska A, Weimar C, Wang X, Yusuf S; INTERSTROKE investigators: Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet* 2010;376:112–123
162. Olejnik K, Teper S: *Optyczna koherentna tomografia w chorobach tylnego odcinka* [w:] Wylęgała E, Nowińska A, Teper S,: *Zastosowanie optycznej koherentnej tomografii w okulistyce część II*, Bedeker Okulistyczny, Górnicki Wydawnictwo Medyczne, Wrocław 2017; wyd.1:1-11
163. Partyka O, Wysocki MJ: Epidemiologia chorób narządu wzroku oraz infrastruktura okulistyki w Polsce. *Przegląd Epidemiologiczny* 2015;69: 905-908
164. Pasiński T, Gaciong Z: *Rozwój i regresja miażdżycy* [w:] Pasiński T, Gaciong Z, Torbicki A, Szmidt J: *Angiologia*, PZWL, Warszawa 2004, wyd.1, 50-58
165. Passa P: Diabetes trends in Europe. *Diabetes Metab Res Rev* 2002;18 Suppl 3:3–8

166. Paulo R, Joao F: *Anti-VEGF in the treatment of AMD* [w:] Bandello F: *Age-related macular degeneration*. Ger Group 2010, Thea Portugal, wyd.1:175-187
167. Pennington KL, DeAngelis MM: Epidemiology of age-related macular degeneration (AMD): associations with cardiovascular disease phenotypes and lipid factors. *Eye Vis (Lond)* 2016;3:1-20
168. Piermarocchi S, Miotto S, Colavito D, Leon A, Segato T: Combined effects of genetic and non-genetic risk factors affect response to ranibizumab in exudative age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmologica* 2014;93:1-11
169. Pikuleva IA, Curcio CA: Cholesterol in the retina: the best is yet to come. *Prog Retin Eye Res* 2014;41:64-89
170. Piwońska A, Piotrowski W, Kozela M, Pająk A, Nadrowski P, Kozakiewicz K, Tykarski A, Bielecki W, Puch-Walczak A, Zdrojewski T, Drygas W: Cardiovascular diseases prevention in Poland: results of WOBASZ and WOBASZ II studies, *Kardiologia Polska* 2018;76:1534–1541
171. Polakowska M, Kaleta D, Piotrowski W, Polakowska M, Kaleta D, Piotrowski W, Topór-Mądry R, Puch-Walczak A, Niklas A, Bielecki W, Kozakiewicz K, Pająk A, Tykarski A, Zdrojewski T, Drygas W: Tobacco smoking in Poland in the years from 2003 to 2014. Multi-centre National Population Health Examination Survey (WOBASZ). *Pol Arch Intern Med* 2017;127:91–99
172. Prokofyeva E, Zrenner E: Epidemiology of major eye diseases leading to blindness in Europe: a literature review. *Ophthalmic Res* 2012;47:171-188
173. Querques G, Cicinelli MV, Rabiolo A, de Vitis L, Sacconi R, Querques L, Bandello F: Laser photocoagulation as treatment of non-exudative age-related macular degeneration: state-of-the-art and future perspectives. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 2018;256:1–9
174. Rasmussen A, Brandt S, Fuchs J, Hansen LH, Lund-Andersen H, Sander B, Larsen M: Visual outcomes in relation to time to treatment in neovascular age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol* 2015;93:616-620
175. Regillo CD, Brown DM, Abraham P, Yue H, Ianchulev T, Schneider S, Shams N: Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1. *Am J Ophthalmol* 2008; 145:239-248
176. Risk factors for neovascular age-related macular degeneration. The Eye Disease Case-Control Study Group. *Arch Ophthalmol* 1992;110:1701-1708
177. Rita F, Rufino S: *Photodynamic Therapy* [w:] Bandello F: *Age-related macular degeneration*, Ger Group 2010, Thea Portugal, wyd.1:167-174
178. Rosenfeld PJ, Brown DM, Kaiser PK, Heier JS, Kim RY, Boyer DS, Chung CY; MARINA Study Group: Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration, *N.Engl.J Med* 2006;355:1419-1431
179. Ross R: Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-126
180. Rowiński J: *Oko* [w:] Ostrowski K: *Histologia*, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1995, 814-836



181. Rudnicka AR, Jarrar Z, Wormald R, Cook DG, Fletcher A, Owen CG: Age and gender variations in age-related macular degeneration prevalence in populations of European ancestry: a meta-analysis. *Ophthalmology* 2012;119:571-580
182. Rudolf M, Clark ME, Chimento MF, Li CM, Medeiros NE, Curcio CA: Prevalence and morphology of druse types in the macula and periphery of eyes with age-related maculopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:1200-1209
183. Rufino S: *Laser photocoagulation* [w:] Bandello F: *Age-related macular degeneration*. Ger Group 2010, Thea Portugal, wyd.1:161-165
184. Sacewicz I, Wiktorska M, Wysocki T, Niewiarowska J: Mechanizmy angiogenezy nowotworowej. *Postepy Hig Med Dosw* 2009;63:159-168
185. Saunier V, Merle BMJ, Delyfer MN, Cougnard-Grégoire A, Rougier MB, Amouyel P, Lambert JC, Dartigues JF, Korobelnik JF, Delcourt C: Incidence of and Risk Factors Associated With Age-Related Macular Degeneration: Four-Year Follow-up From the ALIENOR Study. *JAMA Ophthalmol* 2018;136:473-481
186. Sawicki W, Malejczyk J, Wróblewska M: Starzenie: mechanizmy epigenetyczne i genetyczne. *Gerontologia Polska* 2015;2:47-52
187. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *The Lancet* 1994;344:1383-1389
188. Schmidt-Erfurth U, Chong V, Loewenstein A, Larsen M, E, Schlinngemann SE, Eldem B, Mones J, Richard G, Bandello F: Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmol* 2014;98:1144-1167
189. Schmidt-Erfurth U, Waldstein SM, Deak GG, Kundi M, Simader C: Pigment epithelial detachment followed by retinal cystoid degeneration leads to vision loss in treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2015;122:822-832
190. Schmidt-Erfurth U, Waldstein SM: A paradigm shift in imaging biomarkers in neovascular age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res* 2016;50:1-24
191. Seddon JM, Ajani UA, Mitchell BD: Familial aggregation of age-related maculopathy. *Am J Ophthalmol* 1997;123:199-206
192. Seddon JM, Cote J, Davis N, Rosner B: Progression of age-related macular degeneration: association with body mass index, waist circumference, and waist-hip ratio. *Arch Ophthalmol* 2003, 121: 785-792
193. Seddon JM, Cote J, Page WF, Aggen SH, Neale MC: The US twin study of age-related macular degeneration: relative roles of genetic and environmental influences. *Arch Ophthalmol* 2005;123:321-327
194. Seddon JM, Wiolet WC, Speizer FE, Hankinson SE: A prospective study of cigarette smoking and age-related macular degeneration in women. *JAMA* 1996; 276:1141-1146
195. Semeraro F, Morescalchi F, Duse S, Parmeggiani F, Gambicorti E, Costagliola C: Aflibercept in wet AMD: specific role and optimal use. *Drug Des Devel Ther* 2013; 7:711-722

196. Shah AR, Williams S, Bauml CR, Rosner B, Duker JS, Seddon JM: Predictors of Response to Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Treatment of Age-Related Macular Degeneration. *Am J Ophthalmol* 2016;163:54-166
197. Sharma A, Kumar N, Kuppermann BD, Bandello F, Loewenstein A: Faricimab: expanding horizon beyond VEGF. *Eye (Lond)* 2020;34:802-804
198. Simader C, Ritter M, Bolz M, Deák GG, Mayr-Sponer U, Golbaz I, Kundi M, Schmidt-Erfurth UM: Morphologic parameters relevant for visual outcome during anti-angiogenic therapy of neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2014;121:1237-1245
199. Sivaprasad S, Adewoyin T, Bailey TA, Dandekar SS, Jenkins S, Webster AR, Chong NV: Estimation of systemic complement C3 activity in age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2007;125:515–519
200. Sivaprasad S, Bailey TA, Chong VN: Bruch's membrane and the vascular intima: is there a common basis for age-related changes and disease?. *Clin Exp Ophthalmol* 2005;33:518-523
201. Skeie JM, Mullins RF: Macrophages in neovascular age-related macular degeneration: friends or foes?. *Eye (Lond)* 2009;23:747-755
202. Smailhodzic D, Muether PS, Chen J, Kwestro A, Zhang AY, Omar A, Van de Ven JP, Keunen JE, Kirchhof B, Hoyng CB, Klevering BJ, Koenekoop RK, Fauser S, den Hollander A: Cumulative effect of risk alleles in CFH, ARMS2, and VEGFA on the response to ranibizumab treatment in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2012;119:2304-2311
203. Smith W, Assink J, Klein R, Mitchell P, Klaver CC, Klein BE, Hofman A, Jensen S, Wang JJ, de Jong PT: Risk factors for age-related macular degeneration: Pooled findings from three continents. *Ophthalmology* 2001;108:697-704
204. Snow KK, Seddon JM: Do age-related macular degeneration and cardiovascular disease share common antecedents?. *Ophthalmic Epidemiol* 1999;6:125-143
205. Solomon SD, Lindsley K, Vedula SS, Krzystolik MG, Hawkins BS: Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;8:1-125
206. Spaide RF, Ooto S, Curcio CA: Subretinal drusenoid deposits AKA pseudodrusen. *Survey of Ophthalmol* 2018;63:782-815
207. Spaide RF, Jaffe GJ, Sarraf D, Freund KB, Sadda SR, Staurengi G, Waheed NK, Chakravarthy U, Philip J Rosenfeld PJ, Frank G Holz FG, Souied EH, Cohen SY, Querques G, Ohno-Matsui K, Boyer D, Gaudric A, Blodi B, Bauml CR, Li X, Coscas GJ, Brucker A, Singerman L, Luthert P, Schmitz-Valckenberg S, Schmidt-Erfurth U, Grossniklaus HE, Wilson DJ, Guymer R, Yannuzzi LA, Chew EY, Csaky K, Monés JM, Pauleikhoff D, Tadayoni R, Fujimoto J Consensus nomenclature for reporting age-related macular degeneration data. *Ophthalmology* 2020;127:616-636
208. Sperduto RD, Hiller R: Systemic Hypertension and Age-Related Maculopathy in the Framingham Study. *Arch Ophthalmol* 1986;104:216–219
209. Sun C, Klein R, Wong TY: Age-related macular degeneration and risk of coronary heart disease and stroke: the Cardiovascular Health Study. *Ophthalmology* 2009;116:1913-1919

210. Széplaki G, Varga L, Füst G, Prohászka Z: Role of complement in the pathomechanism of atherosclerotic vascular diseases. *Mol Immunol* 2009;46:2784-2793
211. Takashi U: Cardiovascular risk factors and age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2012;22:37-42
212. Talks JS, Lotery AJ, Ghanchi F, Sivaprasad S, Johnston RL, Patel N, McKibbin M, Bailey C, Mahmood S, United Kingdom Aflibercept Users Group: First-Year Visual Acuity Outcomes of Providing Aflibercept According to the VIEW Study Protocol for Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology* 2016;123: 337-343
213. Tam PO, Ng TK, Liu DT, Chan WM, Chiang SW, Chen LJ, DeWan A, Hoh J, Lam DS, Pang CP: HTRA1 variants in exudative age-related macular degeneration and interactions with smoking and CFH. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:2357-2365
214. Tan JS, Mitchell P, Smith W, Wang JJ: Cardiovascular risk factors and the long-term incidence of age-related macular degeneration: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 2007;114:1143-1150
215. Tan JS, Wang JJ, Liew G, Rochtchina E, Mitchell P: Age-related macular degeneration and mortality from cardiovascular disease or stroke. *Br J Ophthalmol* 2008;92:509-512
216. Tan JSL, Mitchell P, Kifley A, Flood V, Smith W, Wang JJ: Smoking and the Long-term Incidence of Age-Related Macular Degeneration: The Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol* 2007;125:1089–1095
217. Teo KK, Ounpuu S, Hawken S, Pandey MR, Valentin V, Hunt D, Diaz R, Rashed W, Freeman R, Jiang L, Zhang X, Yusuf S: Tobacco use and risk of myocardial infarction in 52 countries in the INTERHEART study: a case-control study. *Lancet* 2006;368:647–658
218. Teper S, Wylęgała E: *Etiologia* [w:] Wylęgała E, Teper S, Piłat J: *Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem, Bedeker Okulistyczny*, Górnicki Wydawnictwo Medyczne, Wrocław 2011, wyd.1:13-21
219. Teper S, Wylęgała E: *Farmakogenomika* [w:] Wylęgała E, Teper S, Piłat J: *Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem, Bedeker Okulistyczny*. Górnicki Wydawnictwo Medyczne, Wrocław 2011, wyd 1:111-114
220. Teper SJ, Nowińska A, Piłat J, Palucha A, Wylęgała E: Involvement of genetic factors in the response to a variable-dosing ranibizumab treatment regimen for age-related macular degeneration. *Mol Vis* 2010;16:2598-2604
221. Teper SJ, Nowińska A, Wylęgała E: A69S and R38X ARMS2 and Y402H CFH gene polymorphisms as risk factors for neovascular age-related macular degeneration in Poland - a brief report. *Med Sci Monit* 2012;18:PR1-PR3
222. Thakkinstian A, Han P, McEvoy M, Smith W, Hoh J, Magnusson K, Zhang K, Attia J: Systematic review and meta-analysis of the association between complement factor H Y402H polymorphisms and age-related macular degeneration. *Hum Mol Genet* 2006;15:2784-2790
223. The Age-Related Eye Disease Study Research Group, The Age-Related Eye Disease Study (AREDS): Design Implications AREDS Report No. 1. *Control Clin Trials* 1999;20:573–600

224. The WHO CVD Risk Chart Working Group, World Health Organization cardiovascular disease risk charts: revised models estimate risk in 21 global regions. *Lancet* 2019;7:1332-1345
225. Tomany SC, Wang JJ, Van Leeuwen R, Klein R, Mitchell P, Vingerling JR, Klein BE, Smith W, De Jong PT: Risk factors for incident age-related macular degeneration: pooled findings from 3 continents. *Ophthalmology* 2004;111: 1280-1287
226. Topouzis F, Anastasopoulos E, Augood C, Bentham GC, Chakravarthy U, de Jong PT, Rahu M, Seland J, Soubrane G, Tomazzoli L, Vingerling JR, Vioque J, Young IS, Fletcher AE: Association of diabetes with age-related macular degeneration in the EUREYE study. *Br J Ophthalmol* 2009;93:1037–1041
227. Tsigos C, Hainer V, Basdevant A, Finer N, Fried M, Mathus-Vliegen E, Micic D, Maislos M, Roman G, Schutz Y, Toplak H, Zahorska-Markiewicz B: Management of Obesity in Adults: European Clinical Practice Guidelines, *Endokrynol Otył Zab Przem Mat* 2009;5:87-98
228. Tufail A, Patel PJ, Egan C, Hykin P, da Cruz L, Gregor Z, Dowler J, Majid MA, Bailey C, Mohamed Q, Johnston R, Bunce C, Xing W: Bevacizumab for neovascular age related macular degeneration (ABC Trial): multicentre randomised double masked study. *BMJ* 2010;340:747-752
229. Ulaş F, Balbaba M, Özmen S, Çelebi S, Doğan Ü: Association of dehydroepiandrosterone sulfate, serum lipids, C-reactive protein and body mass index with age-related macular degeneration. *Int Ophthalmol* 2013;33:485-491
230. van Leeuwen R, Ikram MK, Vingerling JR, Witteman JC, Hofman A, de Jong PT: Blood pressure, atherosclerosis, and the incidence of age-related maculopathy: the Rotterdam Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:3771-3777
231. Vingerling JR, Dielemans I, Bots ML, Hofman A, Grobbee DE, de Jong PT: Age-related macular degeneration is associated with atherosclerosis. The Rotterdam Study. *Am J Epidemiol* 1995;142:404-409
232. Volcik KA, Ballantyne CM, Braun MC, Coresh J, Mosley TH, Boerwinkle E: Association of the complement factor H Y402H polymorphism with cardiovascular disease is dependent upon hypertension status: the ARIC study. *Am J Hypertens* 2008;21:533–538
233. Warwas M, Piwowar A, Kopiec G: Zaawansowane produkty glikacji (AGE) w organizmie – powstawanie, losy, interakcja z receptorami i jej następstwa. *Farm Pol* 2010;66:585-590
234. WHO global report on trends in prevalence of tobacco smoking 2000–2025, second edition. Geneva: World Health Organization (pobrane 26.04.2020)
235. WHO Obesity. Preventing and managing the global epidemic: Report of a WHO Consultation. Genewa, Szwajcaria: WHO; 2000 (pobrane 12.12.2019) [https://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO\\_TRS\\_894/en/](https://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_TRS_894/en/)
236. Wiktorowska-Owczarek A, Nowak JZ: Patogeneza i profilaktyka AMD: rola stresu oksydacyjnego i antyoksydantów. *Postępy Hig Med. Dosw* 2010;64:333-343
237. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H: Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;27:1047–1053

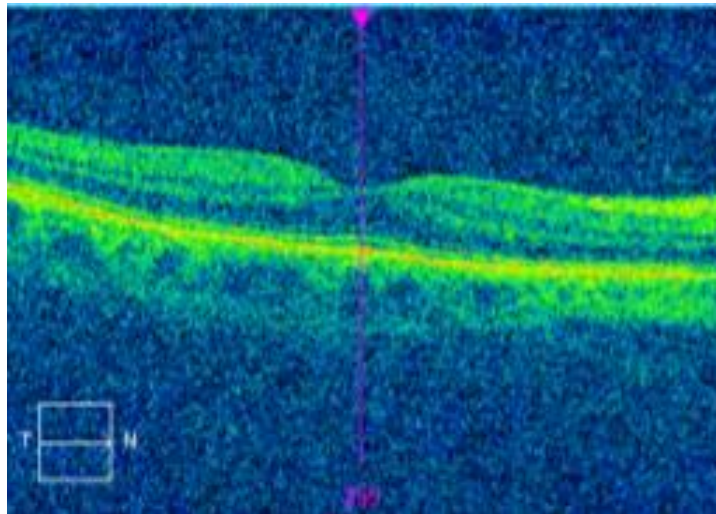
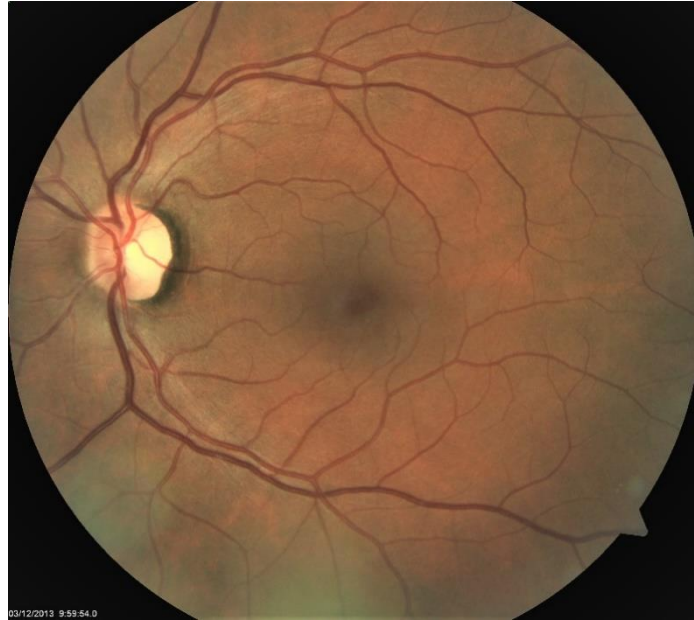
238. Witmer AN, Vrensen GF, Van Noorden CJ, Schlingemann RO: Vascular endothelial growth factors and angiogenesis in eye disease. *Prog Retin Eye Res* 2003;22:1-29
239. Wong CW, Wong TY, Cheng CY, Sabanayagam C: Kidney and eye diseases: common risk factors, etiological mechanisms, and pathways. *Kidney Int* 2013; 85:1290–1302
240. Wong TY, Klein R, Sun C, Mitchell P, Couper DJ, Lai H, Hubbard LD, Sharrett AR: Age-related macular degeneration and risk for stroke. *Ann Intern Med* 2006;145:98-106
241. Wong WL, Su X, Li X, Cheung CM, Klein R, Cheng CY, Wong TY: Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2014;2:106-116
242. World Health Organization report called: “Global data on visual impairment 2010” (WHO/NMH/PBD/12.01)  
[www.who.int/blindness/GLOBALDATAFINALforweb.pdf](http://www.who.int/blindness/GLOBALDATAFINALforweb.pdf) (22.06.2019)
243. World Health Organization report called: “WHO report of vision 2019”  
[www.who.int/publications/i/item/world-report-on-vision](http://www.who.int/publications/i/item/world-report-on-vision) (pobrane 22.07.2020)
244. Wylęgała E, Teper S: *Diagnostyka AMD* [w:] Wylęgała E, Teper S, Piłat J: *Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem*, Bedeker Okulistyczny, Górnicki Wydawnictwo Medyczne, Wrocław 2011, wyd.1:39-81
245. Wylęgała E, Teper S: *Leczenie AMD* [w:] Wylęgała E, Teper S, Piłat J: *Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem*, Bedeker Okulistyczny. Górnicki Wydawnictwo Medyczne, Wrocław 2011, wyd.1:89-109
246. Wylęgała E, Teper S: *Patofizjologia* [w:] Wylęgała E, Teper S, Piłat J: *Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem*, Bedeker Okulistyczny, Górnicki Wydawnictwo Medyczne, Wrocław 2011, wyd.1: 23-38
247. Wylęgała E, Teper S: *Podstawy genetyki AMD* [w:] Wylęgała E, Teper S, Piłat J: *Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem*, Bedeker Okulistyczny, Górnicki Wydawnictwo Medyczne, Wrocław 2011, wyd.1:7-11
248. Wytyczne ESC dotyczące prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego w praktyce klinicznej w 2016 roku Szósta Wspólna Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego i innych towarzystw naukowych ds. prewencji sercowo-naczyniowej w praktyce klinicznej, *Kardiologia Polska* 2016;74:821–936
249. Xin X, Sun Y, Li S, Xu H, Zhang D: Age-related macular degeneration and the risk of all-cause and cardiovascular mortality: A Meta-Analysis of Cohort Studies. *Retina* 2018; 38:497-507
250. Xu Q, Cao S, Rajapakse S, Matsubara: Understanding AMD by analogy: systematic review of lipid-related common pathogenic mechanisms in AMD, AD, AS and GN. *Lipids Health Dis* 2018;17:1-13
251. Xu W, Grunwald JE, Metelitsina TI, DuPont JC, Ying GS, Martin ER, Dunaief JL, Brucker AJ: Association of risk factors for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with decreased foveolar choroidal circulation. *Am J Ophthalmol* 2010;150:40-47

252. Yeo NJY, Chan EJJ, Cheung C: Choroidal neovascularization: mechanisms of endothelial dysfunction. *Front Pharmacol* 2019;10:1-19
253. Ying GS, Ying GS, Huang J, Maguire MG, Jaffe GJ, Grunwald JE, Toth C, Daniel E, Klein M, Pieramici D, Wells J, Martin DF; Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials Research Group: Baseline predictors for one-year visual outcomes with ranibizumab or bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2013;120:122-129
254. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, Schindler K, Busetto L, Micic D, Toplak H: Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity. European Guidelines for Obesity Management in Adults. *Obes Facts*. 2015;8(6):402-424. Erratum in: *Obes Facts* 2016;9:64
255. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanus F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L: INTERHEART Study Investigators: Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364: 937-952
256. Zdrojewski Ł, Rutkowski B, MDRD czy CKD-EPI — rewolucja czy ewolucja? *Forum Nefrologiczne* 2014;7:38–44
257. Zdrojewski T, Broda G, Piotrowski W, Bandosz P, Wizner B, Kostka T, Piwoński J, Pająk A, Grodzicki T, Drygas W: Badanie WOBASZ Senior – ocena epidemiologii czynników ryzyka chorób serca i naczyń u starszych Polaków. *Medycyna Praktyczna* 2015:93-99
258. Zdrojewski T, Rutkowski M, Bandosz P, Gaciong Z, Jędrzejczyk T, Solnica B, Pencina M, Drygas W, Wojtyniak B, Grodzicki T, Piwoński J, Wyrzykowski B: Prevalence and control of cardiovascular risk factors in Poland. Assumptions and objectives of the NATPOL 2011 Survey. *Kardiologia Pol* 2013;71:381-392
259. Zdrojewski T, Więcek A, Grodzicki T, Broda G, Bandosz P, Mossakowska M, Ślusarczyk, Chudek J, Wizner B, Wyrzykowski B: *Rozpowszechnienie, świadomość i skuteczność leczenia nadciśnienia tętniczego u osób powyżej 65 roku życia w Polsce* [w:] *Aspekty medyczne, psychologiczne, socjologiczne i ekonomiczne starzenia się ludzi w Polsce „PolSenior”*, Termedia Poznań 2012, wyd.1:156-168
260. Zhang QL, Rothenbacher D. Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: systematic review. *BMC Public Health*. 2008;8:117:1-13
261. Zhao L, Grob S, Avery R, Kimura A, Pieramici D, Lee J, Rabena M, Ortiz S, Quach J, Cao G, Luo H, Zhang M, Pei M, Song Y, Tornambe P, Goldbaum M, Ferreyra H, Kozak I, Zhang K: Common Variant in VEGFA and Response to anti-VEGF Therapy for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Curr Mol Med* 2013; 6:929-934

## RYCINY

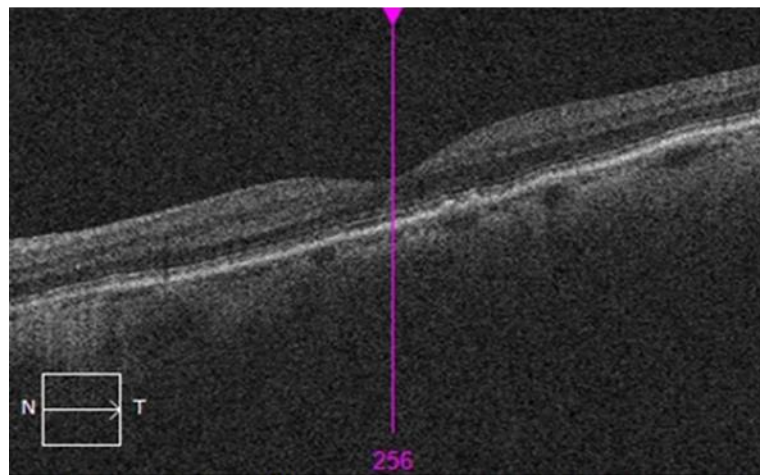
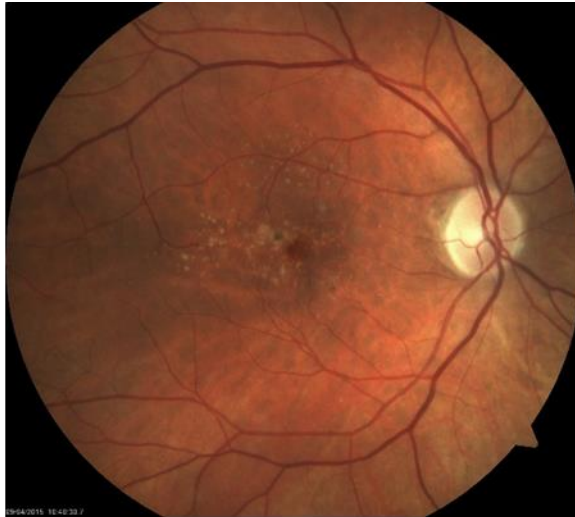
### *Rycina 1*

AMD – 1 grupa wg AREDS 1 (fotografia dna, badanie OCT)



*Rycina 2*

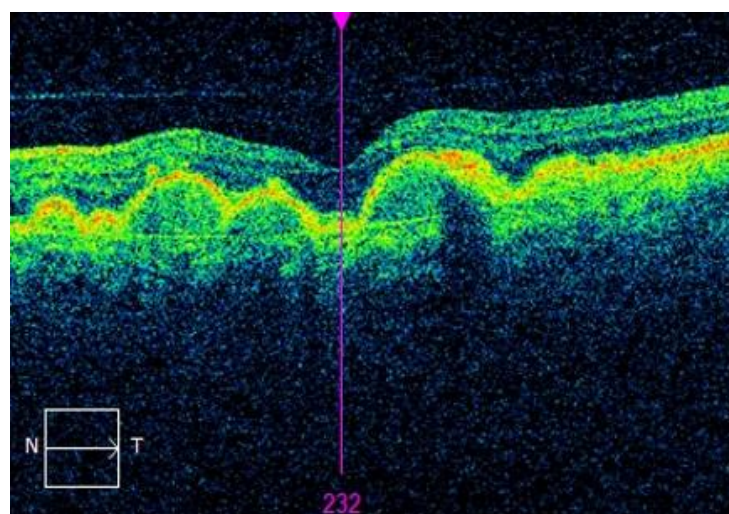
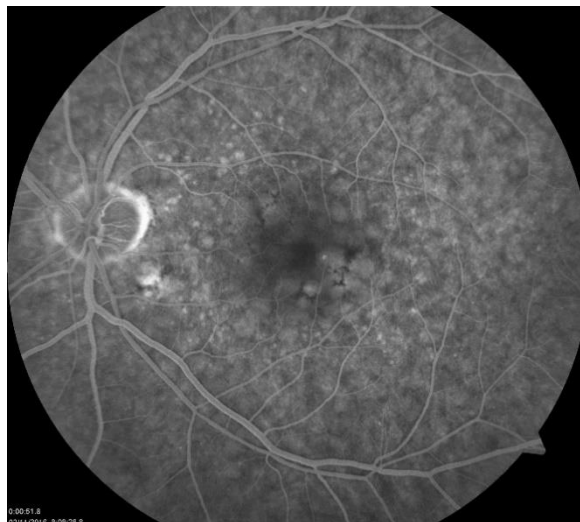
AMD – 2 grupa wg AREDS (fotografia dna, angiografia fluoresceinowa, OCT)





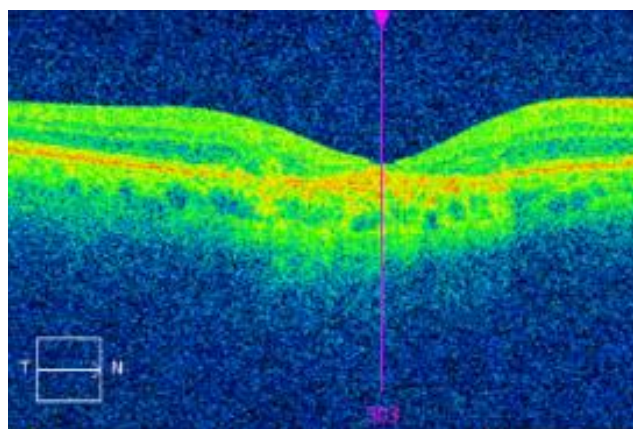
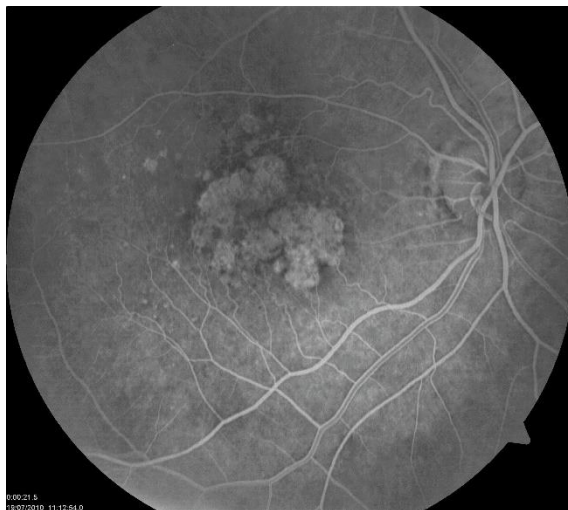
*Rycina 3*

AMD – 3 grupa wg AREDS (fotografia dna, angiografia fluoresceinowa, OCT)



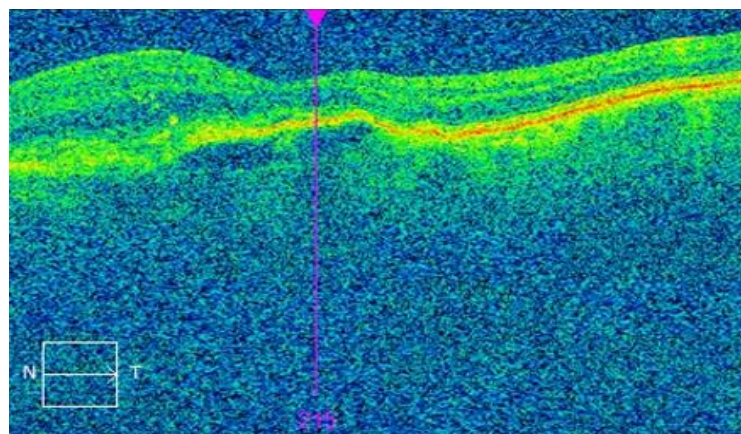
*Rycina 4*

AMD– grupa 4 wg AREDS – zanik geograficzny (fotografia dna, angiografia fluoresceinowa, OCT)



*Rycina 5*

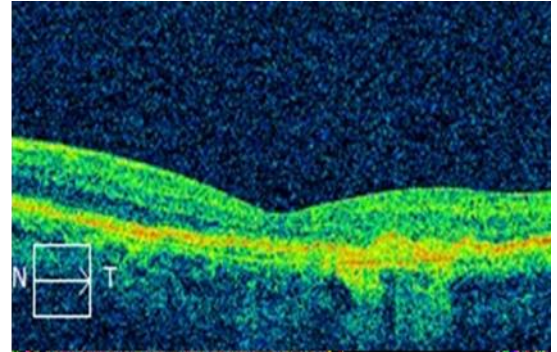
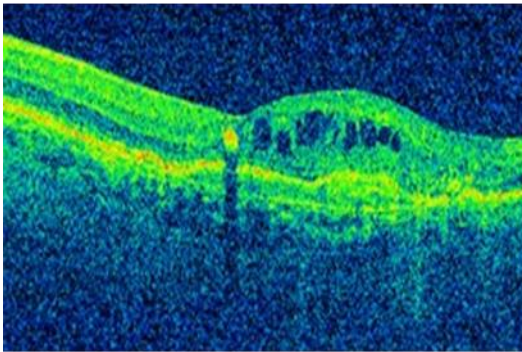
AMD – 4 grupa wg AREDS – błona neowaskularna (fotografia dna, angiografia fluoresceinowa, OCT)



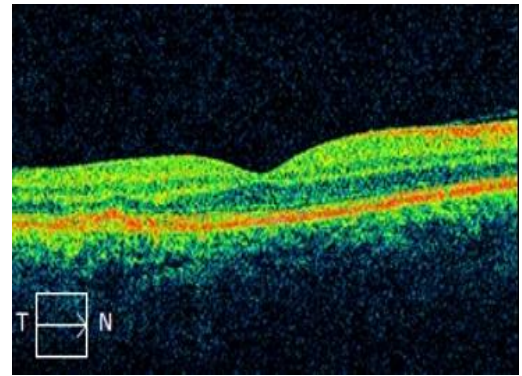
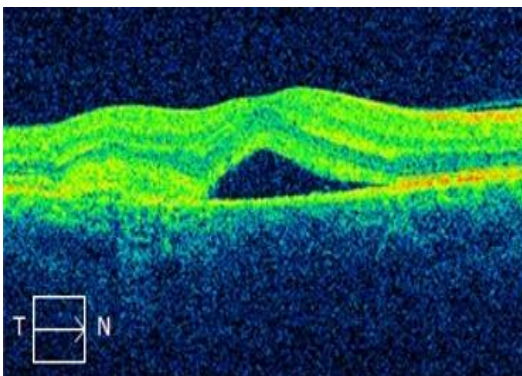
*Rycina 6*

Dobra odpowiedź morfologiczna

a) Pacjent 1 przed terapią i po 12 miesiącach leczenia



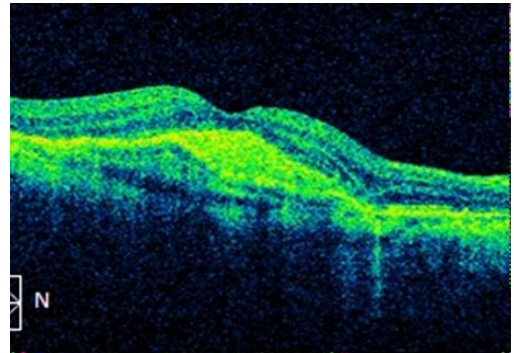
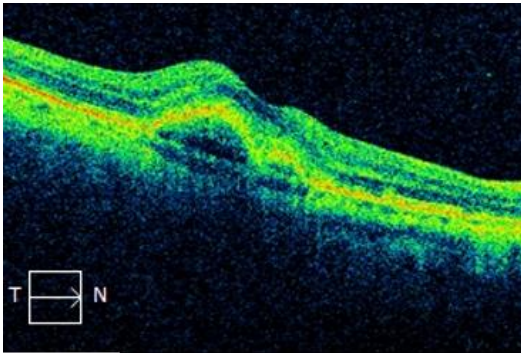
b) Pacjent 2 przed terapią i po 12 miesiącach leczenia



*Rycina 7*

Zła odpowiedź morfologiczna

a) Pacjent 1 przed terapią i po 12 miesiącach leczenia



b) Pacjent 2 przed terapią i po 12 miesiącach leczenia

