

Adalékok az időskori maculadegeneráció – etiopatogeneziséből fakadó – gyógyszeres intervenciójához

Fischer Tamás dr.

„A jelenségek közötti kapcsolatok új értelmezése,
különösen, ha intellektuális értéket teremt,
ér annyit, mint egy felfedezés.”
(Konfuciusz)

A szem struktúráit vérrel ellátó érendothelium működésavarának kulcsfontosságú szerepe van az időskori maculadegeneráció létrejöttében. Az időskori maculadegeneráció érbetegség, végső soron az egész érrendszer megbetegedésének a része. Az endotheldiszzfunkció helyreállítása megakadályozza az érbántalom és így az időskori maculadegeneráció kialakulását, vagy csökkenti a már kialakult elváltozást. A kockázati tényezők jelenlétében kialakuló endotheldiszzfunkció és következményes időskori maculadegeneráció kiküszöbölésére, megelőzésére, illetve kezelésére nem gyógyszeres és gyógyszeres lehetőségek állnak rendelkezésre. Jelen dolgozat a gyógyszeres intervenciót taglalja. Ezek közé tartoznak a renin-angiotenzin rendszert gátló angiotenzinkonvertálóenzim-gátlók, angiotenzinreceptor-blokkolók és renininhibitorok, statinok, acetilszalicilsav, trimetazidin, harmadik generációs béta-blokkolók, peroxisóm proliferátor-aktivált receptor-gamma-agonisták, folsav, D-vitamin, melatonin, az előrehaladt glikációs végtermékek keresztkötéseit feltörő alagebrium, az endothelinreceptor-antagonista bosentan, koenzim Q₁₀, „kauzális” antioxidáns vitaminok, rezveratrol, L-arginin, szerotoninreceptor-agonisták, tumornekrózis-faktor-alfa-blokkolók, a komplement alternatív útjának specifikus gátlója, kurkumin és a doxiciklin. Az endothel működésének helyreállítása stabilizálja az állapotot idült érbetegségek, így időskori maculadegeneráció esetében is. Az emberi érrendszer egyflényegűségét is tekintetbe véve a megelőzésre a felsorolt gyógyszereket azoknak a betegeknek kell adni, (1) akiknek nincs maculadegenerációja, de fennállnak az időskori maculadegeneráció endothelműködés-zavart kiváltó kockázati tényezői és 50 évesnél idősebbek, (2) akiknél egyoldali időskori maculadegenerációt állapítottak meg, a másik szem károsodásának a megelőzésére, valamint (3) kétoldali időskori maculadegenerációban szenvedőknek a romlás kivédésére és az esetleges javulás reményében. Mindezekhez randomizált prospektív klinikai vizsgálatok szükségesek. *Orv. Hetil.*, 2015, 156(46), 1847–1858.

Kulcsszavak: időskori maculadegeneráció, endotheldiszzfunkció, oxidatív stressz, kockázati tényező, prevenció, életmód megváltoztatása, nem gyógyszeres terápia, gyógyszeres terápia

Pharmacological therapy of age-related macular degeneration based on the etiopathogenesis

It is of great therapeutic significance that disordered function of the vascular endothelium which supply the affected ocular structures plays a major role in the pathogenesis and development of age-related macular degeneration. Chronic inflammation is closely linked to diseases associated with endothelial dysfunction, and age-related macular degeneration is accompanied by a general inflammatory response. According to current concept, age-related macular degeneration is a local manifestation of systemic vascular disease. This recognition could have therapeutic implications because restoration of endothelial dysfunction can restabilize the condition of chronic vascular disease including age-related macular degeneration as well. Restoration of endothelial dysfunction by pharmacological or non pharmacological interventions may prevent the development or improve endothelial dysfunction, which result in prevention or improvement of age related macular degeneration as well. Medicines including inhibitors of the renin-angiotensin system (converting enzyme inhibitors, angiotensin-receptor blockers and renin inhibitors), statins, acetylsalicylic acid, trimetazidin, third generation beta-blockers, peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists, folate, vitamin D, melatonin, advanced glycation end-product crosslink breaker alagebrium, endothelin-receptor antagonist bosentan, coenzyme Q₁₀; “causal” antioxidant vitamins, N-acetyl-cysteine, resveratrol, L-argi-

nine, serotonin receptor agonists, tumor necrosis factor-alpha blockers, specific inhibitor of the complement alternative pathway, curcumin and doxycyclin all have beneficial effects on endothelial dysfunction. Restoration of endothelial dysfunction can restabilize chronic vascular disease including age-related macular degeneration as well. Considering that the human vascular system is consubstantial, medicines listed above should be given to patients (1) who have no macular degeneration but have risk factors for the disease and are older than 50 years; (2) who have been diagnosed with unilateral age-related macular degeneration in order to prevent damage of the contralateral eye; (3) who have bilateral age-related macular degeneration in order to avert deterioration and in the hope of a potential improvement. However, randomised prospective clinical trials are still needed to elucidate the potential role of these drug treatments in the prevention and treatment of age-related macular degeneration.

Keywords: age-related macular degeneration, endothelial dysfunction, oxidative stress, risk factors, primary and secondary prevention, non-pharmacological intervention, pharmacological intervention

Fischer, T. [Pharmacological therapy of age-related macular degeneration based on the etiopathogenesis]. *Orv. Hetil.*, 2015, 156(46), 1847–1858.

(Beérkezett: 2015. április 28.; elfogadva: 2015. augusztus 18.)

Rövidítések

5-HT = 5-hidroxi-triptamin (szerotonin); ACEI = angiotenzinkonvertálóenzim-inhibitor; AGE = (advanced glycation end-products) előrehaladt glikációs végtermékek; AMD = időskori maculadegeneráció; aMT6s = 6-szulfatoxi-melatonin; AP = komplement alternatív útja; ARB = angiotenzinreceptor-blokkolók; AREDS = Age-Related Eye Disease Study; ASA = acetilszalicilsav; AT1-R = angiotenzin-1-receptor; CNV = chorioidea-neovascularisatio; COX₂ = mitokondriális citokróm-oxidáz-II (alegység); CRP = C-reaktív protein; DHA = dokozahexaénsav; DPPH = DPPH-szabadgyök; ED = endotheldiszfunkció; eNOS = nitrogén-monoxid-szintáz; EPA = eikozapentaénsav; EPC = endothel progenitor sejt; ET-1 = endothelin-1; HMG-Co-A = hidroxil-metil-glutaril-koenzim-A (reduktáz) statinok; HRP = handle-region peptid; ICAM-1 = intercelluláris adhéziós molekula 1; IL-1 = interleukin-1, IL-6 = interleukin-6 (citokinek); KLF2 = Kruppel-féle faktor-2; MCP-1 = intercelluláris adhéziós molekula-1; MHC-II = hisztokompatibilitási antigén komplex; NF-κB = nukleáris faktor-kappa-B; NO = nitrogén-oxid; PPAR-gamma = peroxiszómaproliferátor-aktivált receptor-gamma; PRR = (pro) reninreceptor; RAS = renin-angiotenzin rendszer, RAAS = renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer; RAPS = receptorral kapcsolatos prereninrendszer; ROS = reaktív oxigénforma; RSV = rezveratrol; SOD = szuperoxid dizmutáz; TMZ = trimetazidin; TNF-α = tumornekrózis-faktor-alfa; VEGF = vasculáris endothelialis növekedési faktor

Az időskori maculadegeneráció (AMD) kezelése és megelőzése az intenzív kutatási erőfeszítések ellenére továbbra is rémítően nagy kihívást jelent. Az AMD-re irányuló sikeres kezelés hiánya részben a szűk kutatási szemléletnek tulajdonítható, amellyel ezt az igen összetett betegséget igyekeznek megérteni: az AMD területén végzett legtöbb emberi és állatokon végzett vizsgálat „helyi, illetve szemészeti”, vagyis „nem szisztémás, illetve holisztikus szemléletet” tükröz. Ennek a megszokott szemléletnek, hozzáállásnak a megváltoztatására van szükség.

A szem struktúráit vérrel ellátó érendothelium működészavarának (endotheldiszfunkció – ED) kulcsfontosságú szerepe van az AMD létrejöttében. Az AMD érbetegség, végső soron az egész érrendszer megbetegedésének a része. Az endotheldiszfunkció kialakulása döntően hat a betegség további lefolyására (javulás, stagnálás, romlás). Az endotheldiszfunkció helyreállítása megakadályozza az érbántalom és így az időskori maculadegeneráció kialakulását vagy csökkenti a már kialakult elváltozást.

Az ED-re gyakorolt kedvező befolyás jótékony hatása, sikeres gyógyszeres terápiája cardiovascularis betegségek esetében bizonyított tény. Mivel az emberi érrendszer egységes egész, annak minden – központi és környéki – része egy lényegű mind élettanilag, mind kórlettanilag, valamint abban a képességében, hogy reagál és elhárít, ezért az ED kezelése az AMD terápiájának is integráns része kell, hogy legyen. Ezen az úton az AMD mind primer, mind szekunder prevenciója megvalósítható [1, 2].

A *vascularis diszfunkció gyógyszeres kezelésének* nemcsak a nitrogén-oxid (NO) szintjének az emelésére kell irányulnia, hanem a szuperoxid és peroxinitrit érbeli koncentrációjának a csökkentésére is. A mindössze NO-t szállító anyagok – a peroxinitrit további képződése útján – javítás helyett még tovább rontják az endothel működészavarát. Az ED és a nagy oxidatív stressz körülményei között az ideális vegyületnek serkentenie kell a NO termelését és egyidejűleg csökkentenie kell az oxidatív stresszt az erek szöveteiben [3].

A kockázati tényezők jelenlétében kialakuló endotheldiszfunkció és következményes AMD kiküszöbölésének, megelőzésének stratégiáját illetően számos – az endothelműködés-zavart javító – nem gyógyszeres és farmakológiai intervenció – áll rendelkezésünkre. Jelen dolgozat a gyógyszeres intervenciót taglalja. Az *ED kedvező gyógyszeres befolyásolását* a következőkben foglalom össze.

A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (RAAS) gátlása [1, 2]

A cardiovascularis betegség kialakulása és progressziója évekig tart, és kontinuumként megy végbe. E kontinuum során a *renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (RAAS)* központi szerepet játszik a szív és az erek működésében; a RAAS krónikus aktiválása előnytelen kóreltani változásokhoz vezet. E kedvezőtlen hatások csökkentésére a *RAAS blokádj*a a fő stratégia. Egyre többet tudunk a renin-angiotenzin rendszer (RAS) gyulladásfokozó mediátor szerepéről. A RAS útjának elemei lokálisan, a szövetekben is képződnek, ami lehetővé teszi a szisztémás és lokális jelekre való dinamikusabb reagálást. Míg a RAS fontos a normális gyulladási reakció ellenőrzésében, túlzott aktiválása idült gyulladást (és oxidatív stresszt) válthat ki, ami az időskori maculadegenerációnak és a retina neuralis diszfunkciójának igazolt kockázati tényezője.

A RAS hozzájárul a felgyorsult öregedés folyamataihoz, amelyek az életmóddal kapcsolatos betegségek okoznak, a korai szakasz zsigeri elhízásától a késői szervi károsodásig bezárólag. A chorioidea-neovascularisatio (CNV) patogenezisében a *szöveti RAS* aktiválódása a gyulladással kapcsolatos molekulák kifejeződéséhez vezet az angiotenzin-1-receptor közvetítésével [4].

Valóban egyre több bizonyíték szól amellett, hogy a *RAS gátlása* ténylegesen megelőzi az AMD progresszióját, így a RAS gátlása az AMD megelőzésének, illetve kezelésének ígéretes terápiás megközelítése lehet.

A korszerű nagy szöveti affinitással rendelkező *RAAS-gátló angiotenzinkonvertálóenzim-inhibitorok (ACEI)* [1] (captopril, enalapril, perindopril, ramipril stb.) és *angiotenzinreceptor-blokkolók (ARB)* [2, 3] (candesartan, irbesartan, losartan, telmisartan, valsartan stb.) a vérnyomáscsökkentő hatásuktól függetlenül fejtik ki a sokrétű (pleiotrop) kedvező hatásukat [5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13], javítják az endothel funkcióját, lényegesen csökkentik az ED-t, az oxidatív stressz ellen hatnak, jelentősen csökkentik a gyulladást, gátolják a thrombusképződést és megelőzik az öregedéssel kapcsolatos endotheldiszfunkciót [14].

Angiotenzinkonvertálóenzim-inhibitorok (ACEI)

Az ACE-gátlók mérséklék az angiotenzin-II szuperoxid-generáló hatásait, akadályozzák a bradikinin lebontását, növelik az endothel eredetű NO termelődését, elősegítik az ér tágulását okozó nitrogén-monoxid termelődését. Az endothel eredetű NO egyaránt gátolja a vérlemezkék összecsapódását, a monocyták és leukocyták endothelhez való kitapadását, a simaizomsejtek burjánzását, továbbá az LDL-koleszterin oxidációját; csökkenti az erek gyulladását [7], továbbá a NO-termelés elősegítése útján

ellene hat az endothelsejtek öregedésének [15]. Kulcsfontosságú szerepet játszik az érfal egészségének, a NO által uralt nyugalmi endothelállapotnak a fenntartásában.

Angiotenzinreceptor-blokkolók/angiotenzin-I-receptor-antagonisták

Az AR-blokkolók és AT1-receptor-antagonisták az angiotenzin-II AT1-receptorokon kifejtett kedvezőtlen, káros érhatásai ellen dolgoznak és jelentősen gátolják azokat. Az ARB-k növelik, illetve fokozzák az AT2-receptorok kifejeződését, és az így közvetve ingerelt AT2-receptorok megelőzik, illetve leállítják az angiotenzin-II valamennyi, az AT1-receptorokon megvalósuló kedvezőtlen hatását.

Az életmóddal összefüggő betegségek macro- és microangiopathiát okoznak a főbb szervekben, a szemet is beleértve. A látást fenyegető AMD kockázati tényezői, az életmóddal kapcsolatos betegségek előrehaladt stádiumban elősegítik a CNV kialakulását és progresszióját. A RAS hozzájárul a felgyorsult öregedés folyamatához, amit az életmóddal összefüggő betegségek okoznak. A RAAS szerepe – az angiotenzin-II-nek az AT1-receptor-közvetített gyulladásfokozó hatása révén – kulcsfontosságú a CNV keletkezésében és kifejlődésében. A CNV patogenezise részeként aktiválódik a szöveti RAS, ami az AT1-R közvetítésével a gyulladáskeltő molekulák (VEGF, ICAM-1, MCP-1) kifejeződéséhez vezet. Az AT1-receptorok ARB-készítményekkel történő blokádj jelentősen elnyomja a CNV-t [16]; az AT1-receptor-blokkoló telmisartan a peroxiszómaproliferátor-aktivált receptor-gamma (PPAR-gamma) hatásainak működésbe hozatalával gátolja a CNV kialakulását, illetve klinikailag javítja azt [17]. A telmisartan PPAR-gamma-agonista sajátosságokkal bíró ARB (a specifikus PPAR-gamma-agonisták súlyos mellékhatásai nélkül); növeli a keringő endothel progenitor sejtek számát és azok jótékony hatását, gátolja a TNF- α által kiváltott endothel progenitor sejt apoptózist, csökkenti az oxidatív stresszt és jelentősen elősegíti az endothel regenerációját [18, 19].

Az angiotenzin-II aktiválja az AT1-receptort, ennek eredményeként szuperoxid anionok keletkeznek, oxidatív stressz és endotheldiszfunkció alakul ki. Az ACE-gátlók és ARB-k mérséklék a sejten belüli szuperoxid anionok termelését. Az ACE-inhibitorok jelentősen gátolják az angiotenzin-II-nek az AT1-receptorokon megnyilvánuló kedvezőtlen oxidatív stressz hatásait; az ARB-készítmények megelőzik az NADPH-oxidáz enzim aktiválódását. A fentiek alapján egyértelmű, hogy az ACEI-k és ARB-k egyenként is, de egyidejűleg alkalmazva különösen drasztikus mértékben csökkenteni tudják a szuperoxid-képződést és az oxidatív stresszt [10, 19, 20, 21]; nagy valószínűséggel az ACEI és ARB egyidejű terápiás alkalmazása lehet a leginkább célravezető [22]. (Az egyik biztosítja az emelkedett bradikinin szint előnyeit, míg a

másik meggátolja az Ang-II-nek az AT1-receptoron kifejtett kedvezőtlen hatásait.) Az ACE-gátlás javítja az endothel progenitor sejtek képződését és mobilizálását a csontvelőben [23].

A RAAS-gátló ACEI és ARB lényegesen csökkentik az ED-t, az oxidatív stressz ellen hatnak és erős gyulladás-csökkentő hatásuk is van; a RAS-gátlás így a legkülönbé-
lébb betegségeket preveniálhatja, így az AMD-t is, és ténylegesen meggátolja az AMD progresszióját.

Közvetlen renininhibitorok

A klinikai orvoslás fegyvertára újabban egy szájon át alkalmazva ható közvetlen renininhibitorral (RAS-blokkoló aliskiren) egészült ki. Joggal feltételezhetjük, hogy a renin gátlása talán jobb stratégia lesz, mint a jelenlegi ACEI és ARB gyógyszerek, és ez a feltételezés az angiotenzin-II-termelésre gyakorolt hatással, továbbá a (pro) reninreceptorral kapcsolatos renin- és proreninaktivitásra gyakorolt lehetséges hatásokkal függ össze.

Az aliskiren a renin nagy hatású gátlója, jelentősen csökkenti a reninaktivitást a plazmában, ami a kaskád végén az angiotenzin-II-termelés elnyomását eredményezi. Mivel a renint közvetlenül gátló aliskiren blokkolja a renin és prorenin általános microvascularis hatásait, amelyek a (pro)reninreceptorokhoz kötődésük nyomán jönnek létre, alkalmazása számottevő terápiás előnyt jelenthet az ACEI-khez és ARB-khez képest, és ténylegesen erőteljesebb érvédelmet biztosíthat azoknál [24]. A renininhibitorok és az ARB-k hatásainak farmakológiai mechanizmusa különálló és egymásnak kedvező; a plazmarenin-aktivitás nő, ha monoterápiában alkalmaznak valsartant, de ha azt aliskirennel kombinálva adják, akkor a plazmarenin-aktivitás csökken, vagyis a RAAS gátlása teljesebbé válik.

A (pro)reninreceptor (PRR) a szemben, a retina microvascularis endothelsejtjeiben fejeződik ki. A prorenin a receptorhoz kötődik, ami kettősen aktiválja mind a szöveti RAS-t, mind a nem RAS-tól függő sejten belüli jelítvitelt (az aliskiren a szöveti és intracelluláris RAS-t befolyásolja). A PRR hatására aktiválódik a renin enzimhatása, ami angiotenzin-II képződéséhez vezet a hagyományos RAS anyagcsereúton át a sejt/szöveti szinten. A (pro)renin kötődése a PRR-hez a jelítvivő események kaskádját indítja el, ami a fibrosisnak és a proliferációnak kedvez az angiotenzin-II-től függetlenül. Ezt a patogén mechanizmust receptorral kapcsolatos proreninrendszernek (RAPS) nevezték el. Igazolták a RAPS hozzájárulását a chorioidea-neovascularisatio patogeneziséhez és a vascularis endothelialis növekedési faktor kettős szabályozását a PRR és az angiotenzin-I-receptor útján végbemenő jelítvitellel. A RAPS ezzel a jelítviteli mechanizmussal hozzájárul a chorioidea-neovascularisatio patogeneziséhez, valamint a vascularis endothelialis növekedési faktor és az intercelluláris adhéziós molekula I kettős szabályozásához [7]. Hiányzik még azonban a kézzelfogható bizonyíték, amellyel a betegség javulását

mutatták volna ki specifikus PRR-antagonista alkalmazásának hatására (ennek lehetséges oka a megbízható és szelektív PRR-antagonista hiánya).

A proreninproszegmens egy peptid szakasza, amelyet handle-region peptidnek (HRP) neveznek, jelentős érdeklődést keltett mint PRR-antagonista. Kimutatták, hogy a szemben a HRP kedvező hatású, megelőzi a gyulladást és gátolja az érújdonképzést. E kérdések tisztázása döntő jelentőségű lehet, a HRP és PRR a szem (retina) kórlelettanában terápiás beavatkozás célpontjává válhat. A feltételezett (pro)reninreceptor-blokkoló, a HRP a renin gátló aliskiren vérnyomáscsökkentő és szívvédő hatásai felett fejt ki a működését [25].

A RAS hozzájárul a felgyorsult öregedés folyamataihoz, amelyeket az életmóddal kapcsolatos betegségek okoznak. A látást fenyegető AMD progressziójának kockázati tényezői, az életmóddal kapcsolatos betegségek elősegítik a retina és a chorioidea neovascularisatióját. A CNV patogenezisében a szöveti RAS aktiválódása – az angiotenzin-I-receptor közvetítésével – a gyulladással kapcsolatos molekulák kifejeződéséhez vezet [26].

Eikozapentaénsav/dokozahexaénsav (EPA/DHA)

Az eikozapentaénsav (EPA) és a dokozahexaénsav (DHA) (ómega-3 DHA komponense alkotórésze a retina szerkezetének) rendszeres bevitele (EPA 30 mg, DHA 200 mg) szignifikánsan csökkentette a bekövetkező AMD kockázatát [27]. Az EPA és a DHA legfontosabb forrásai az ómega-3 halolajok (ajánlott adag: 470 mg tisztított halolaj). Az étrend kiegészítése ómega-3 halolajokkal javítja az endothel működését. (Csökkenti az endothelsejtek aktiválását, és csökkenti az oxidatív stresszt, ezért kedvező hatással van az erekre, így a chorioidea ereire is.) A gyulladással mediátorok modulálásán kívül a 3-PUFA-k a PPAR-gamma útján közvetlenül csökkentik az endothelsejtek aktiválását.

A korábban AMD-vel nem diagnosztizált nők nagy populációjának prospektív adatai szerint a DHA, EPA és hal rendszeres fogyasztása szignifikánsan csökkentette az AMD kockázatát [27].

Az EPA gyulladáscsökkentő sajátsága nem csupán a CNV megelőzéséhez vezethet, hanem az AMD-vel kapcsolatos háttérállapot profilaktikus javulásához is. Az AMD-re hajlamosító háttér a szisztémás gyulladás. Az ómega-3 zsírsavak bevitele mind a korai, mind a késői AMD kockázatát csökkenti.

Az ómega-3 zsírsavak metabolitjai – a reszolvinek és protektinek – endogén gyulladáscsökkentőként működnek; kedvező hatásukat a nukleáris faktor-kappa-B (NF- κ B) jelítvitel gátlásával fejtik ki. Az ómega-3 zsírsavak bevitele – akár hal, akár halolaj táplálékiegészítők útján – csekély kockázattal jár, a várható kedvező hatások többet nyomnak a latban a kockázatoknál.

AREDS-1-szupplementáció

A táplálékkiegészítőknek terápiás stratégiaként szerepük lehet a retina és chorioidea – RAS indukálta, gyulladás-hoz és érújdonképzéshez vezető molekulák révén létrejövő – kóros elváltozásainak a megelőzésében. A táplálékkal ható tényezők, mint a *lutein* (a sárgás zöldségekben), a halolajból kinyert, tisztított *omega-3* hosszú szénláncú többszörösen telítetlen zsírsav eikozapentaénsav, a lazacban és garnélarákban lévő piros pigment *asztaxantin* gátolja a gyulladásos molekulák (VEGF, ICAM-1, MCP-1) kifejeződését [28], a *cink* pedig védő szerepet játszik a komplementkaskád megszakításával [29].

Kurkumin

A kurkumin a kurkumából származó kis molekulású fenolgyeület. A kurkumin igen kedvező és széles körű biológiai aktivitással bír: antioxidáns, gyulladáscsökkentő, angiogenezis ellen ható sajátságokkal rendelkezik, továbbá szabályozza a különféle, gyulladással kapcsolatos molekuláris és sejtszintű célpontokat, amelyek kulcsfontosságúak a chorioidea-neovascularisatio patogenezisében. A kurkumin csökkenti – a VEGF-et elválasztó macrophagok beszűrődésének gátlása által – a VEGF termelődését. Ezek szerint a kurkumin terápiás lehetőséget jelenthet a chorioidea-neovascularisatio kezeléséhez AMD-ben.

Statinok

A korszerű hidroximetil-glutaril-koenzim-A (HMG-Co-A) -reduktáz statinok (simvastatin, lovastatin, atorvastatin, rosuvastatin, fluvastatin stb.) sokrétű kedvező hatásukat a pleiotrop sajátságaiknak köszönhetően a teljes és az LDL-koleszterin-szintet csökkentő hatásuktól függetlenül fejtik ki. A statinok pleiotrop hatásai közül – az AMD preventív terápiáját figyelembe véve – a következő megállapítások tehetők:

- Csökkentik a gyulladást.
- Az endotheldiszfunkció ellen hatnak.
- Az érújdonképzést gátolják.
- Antioxidáns hatásuk van [30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38].
- Növelik a NO biohasznosulását.
- Fokozzák az endothelfüggő áramlási tágulást.
- Serkentik az endothel nitrogén-monoxid-szintáz (eNOS) -aktivitását, közvetlenül és
- a CRP szérumszintjének csökkentése útján.
- Az iNO szintézisének és kibocsátásának fokozása révén növelik a retina vérellátását.
- A proteinkináz aktiválását növelve (NO fokozott termelése) javítják a chorioidea véráramlását és csökkentik a kapillárisvesztést. Az endothel eredetű NO gátolja a vérlemezkék összeapadását, a simaizomsejtek burjánzását, az LDL-koleszterin oxidációját és

elnyomja az adhéziós molekulák és kemokinek kifejeződését és aktivitását. Ezek a statinok pleiotrop kedvező hatását mutatják a retina mikrocirkulációjára, láthatóan az endotheltől függő, NO által közvetített út révén.

- Elősegítik – az eNOS-aktivációs úton zajló microvascularis védelem által [39] – az endothel sérüléseinek helyreállítási folyamatát, és aktívan részt vesznek benne a csontvelőből származó endothel progenitor sejtek (EPC) számának növelésével és működésének javításával. A statinterápia gyorsítja az endothel regenerációját, mobilizálja az EPC-eket a sérülés helyére („homing”) [40]. Gátolja az endothel öregedését (a SIRT1 serkentése fontos szerepet játszik az endothel öregedésének megelőzésében a statinok közvetlen célpontja, az Akt jelátvivő út révén) [41].
- Az RhoA/Rho kináz gátlásával gátolják a thrombusképződést. A statinok több úton is csökkentik a thrombost, így a vérlemezkék aktiválásának gátlása és az alvadást elősegítő szöveti faktor kóros kifejeződésének csökkentése révén. A statinok thrombosis elleni hatásai közül sokat tulajdonítanak a RhoA-fenilezés gátlásának és egyéb intracelluláris jeltovábbító molekulákra – mint az NF- κ B és a Kruppel-féle faktor-2a (KLF2) – gyakorolt hatásainak [42].
- Jelentősen mérsékelik a gyulladást, serkentik a PPAR-gamma kifejeződését. A gyulladásos sejtek és citokinek (IL-1, IL-6) mennyiségét is csökkentik, aktiválva a vérlemezkéket és az immunológiai folyamatokat szabályozó egyéb fehérjéket. Hatásosan gátolják a leukocyták és az endothel kölcsönhatását a retinában is. Jelentősen csökkentik a P-szelektin és az intercelluláris adhéziós molekula 1 (ICAM-1) kifejeződését, így megvédik a pusztulástól a retina idegsejtjeit [36]. Gátolják a második osztályba tartozó fő hisztokompatibilitási antigén komplex (MHC-II) kifejeződését a macrophagokon és az endothelsejteken, ami a T-sejtek proliferációjához és differenciálódásához vezet, és így csökkentik a gyulladásos citokinek kibocsátását [37]. A statinok a gyulladás mérséklésével, a nitrogén-monoxid biohasznosulásának növelésével és antioxidáns hatásaikkal csökkentik az endothelsejtek apoptózisát [37].
- A statinok csökkentik a lipidek felszaporodását a Bruch-hártyán. Az atheroscleroticus elváltozások módosítása lipidcsökkentő gyógyszerekkel – a Bruch-hártyára történő lipidlerakódás megelőzése útján – preventív hatást fejthet ki az AMD kifejlődésével szemben. A drusen és a neovascularisatio – az angiotenzin-I-receptor (AT1-R) közvetítésével – összefügg a macrophagokkal, amelyek előnyösen reagálnak a statinokra.
- Az RhoA/Rho kináz út gátlásával a statinkészítmények csökkentik, illetve normalizálhatják az emelkedett CRP-szintet, elhárítják, illetve meggátolják a CRP káros hatásait [43]. Ha a statinkezelés nyomán szignifikánsan mérséklődik (≥ 2 mg/L) a CRP szintje a szé-

rumban, akkor jelentősen csökken az események száma és számottevő javulás következik be.

- Az érképződés kedvező irányú befolyásolásával gátolják az (igen komplex mechanizmusú) neovascularisatiót [44]. Egy retrospektív vizsgálat, amelyet 326 AMD-s betegen végeztek, a chorioidea neovascularisatiójának 49%-os csökkenéséről számolt be statinnal kezelt betegek körében ($p = 0,01$), és a VEGF szintjének gátlását (71%) érték el a kontrollcsoportéhoz képest. A statin- és acetilszalicilsav- (ASA-) terápia a chorioidea neovascularisatiójának ritkább előfordulásával járt AMD-s betegek körében [45, 46].

Hall és mtsai vizsgálata szerint ischaemiás szívbetegség miatt koszorúér-beavatkozáson átesett és éveig statint szedő betegek csupán 4%-ában alakult ki AMD a statint nem szedők 22%-ához képest; a különbség erősen szignifikáns [31].

Közvetett bizonyítéknak tekinthető a statinoknak az AMD kialakulását, illetve megjelenését megelőző hatására egy másik vizsgálat, ahol 550 AMD-s beteget hasonlítottak össze 5500 nem AMD-s személlyel a lipidcsökkentő gyógyszerelést tekintve. Azok között, akik statint (atorvastatin, cerivastatin, fluvastatin, pravastatin vagy simvastatin) szedtek, szignifikánsan kisebb volt az AMD kialakulásának a valószínűsége (OR: 0,30; 95% CI: 0,030–0,062). A kombinált statin + nem statin (fibrát és nikotinsav) gyógyszerelést kapók körében is szignifikánsan csökkent az AMD kifejlődésének az esélye (OR: 0,20; 95% CI: 0,06–0,64), míg a csupán nem statin lipidcsökkentő gyógyszereket szedők esetében nem figyeltek meg szignifikáns összefüggést.

Ezetimib

Az étkezés utáni hyperlipaemia jelentősen összefügg az endothel átmeneti működészavarával. Az ezetimib javítja az étkezést követő hyperlipaemiát és a lipaemia által kiváltott endotheldiszfunkciót.

A kis adagú simvastatinnal és ezetimibbel végzett kombinált kezelés – a nagy adagú simvastatinterápiával azonos módon – megőrizte az endothel zsírterhelést követő működését. Mind a statinok, mind az ezetimib hatása kedvező az étkezés utáni hyperlipidaemiára, a lipaemia által kiváltott endotheldiszfunkcióra, és kis adagú statin kombinálása ezetimibbel hasonló kedvező hatást fejt ki az endothel működésére, mint a nagy adagú statin, valószínűleg a gyógyszerek közvetlen gyulladáscsökkentő és antioxidáns hatásai, valamint lipidcsökkentő hatásai miatt [47].

Fenofibrát

A fibrátoknak az érkárosodásra gyakorolt kedvező hatását jelenleg leginkább a nem lipidekkel kapcsolatos mechanizmusokkal magyarázzák. A PPAR- α -agonista hatásuk útján kifejtett, független gyulladáscsökkentő és antioxidáns sajátosságainak köszönhetően rendelkeznek

ilyen aktivitással. A gyulladást az NF- κ B fokozott működésének gátlása útján csökkentik, ezzel megelőzik az IL-6-nak és a COX-2-nek az IL-1 által kiváltott kifejeződését, és így a hajszálerek permeabilitásának a fokozódását. A fibrátok csökkentik a VEGF-receptornak, a hypoxiára válaszképpen végbemenő érújdonképződés kulcsfontosságú szabályozójának a kifejeződését is, és így megakadályozzák a túlzott érújdonképződést. A fibrátok PPAR- α -agonista sajátosságaiuk folytán a nitrogén-monoxid-szintáz kifejeződését váltják ki és csökkentik a sejtadhéziós molekulákat; gátolva az NF- κ B-t és elnyomva az adhéziós molekulákat kódoló géneket [48].

Acetilszalicilsav (ASA)

A cardiovascularis betegségek az AMD kockázati tényezői, a betegség feltételezett mechanizmusa pedig a krónikus gyulladás. Az ASA csökkenti a cardiovascularis események számát, ezért az ASA szedése és az AMD előfordulása közötti összefüggés további megfontolást érdemelt.

Egyre több a bizonyíték, hogy az ASA nemcsak a vérlemezkék összecsapódásának a gátlása révén hat, hanem helyreállítja az endothel egyensúlyát (tekintettel az értágító, adhézióellenes, thrombosisellenes és gyulladáscsökkentő működésekre). Az ASA jelentős, pleiotrop hatásai közé tartozik az angiotenzin-II gátlása; erős antioxidáns (vagyis az ED ellen ható) sajátosságai révén gátolja a szuperoxid képződését az erekben [49, 50]. Az ASA gátolja az arachidonsav metabolizmusáért és a prosztoglandinok képződéséért felelős ciklooxygenázt. A reaktív oxigénformák (ROS) képződésének befolyásolásával az ASA enyhíti a rezisztin kiváltotta endotheldiszfunkciót [51]. Összefüggés van az ASA szedése és a chorioidea-neovascularisatio csökkenő aránya között AMD-s betegek körében [46].

Trimetazidin

Szöveti elégtelenségénél, így a retina elégtelen működése esetén, a kiváltó károsító tényezők hatására csökken a glükóz oxidációja és megnő a szabad zsírsavaké, ami megnöveli az egy ATP-molekula képzéséhez szükséges oxigén mennyiségét. A rendelkezésre álló ATP mennyiségének csökkenése döntő tényező ennek a kóros állapotnak a kialakulásában, amit „energiaéhségként” lehet jellemezni.

A trimetazidin (TMZ) (1-[2,3,4-trimetoxi-benzil]-piperazin) éppen azzal fejt ki a kedvező hatását [51], hogy a szövet anyagcseréjét a zsírsavaktól a glükóz oxidációja felé tolja el, ezzel serkenti a glükóz teljes felhasználását, ami mind a glikolízist, mind a glükóz oxidációját magában foglalja. A glükóz oxidációja során ugyanis egy mol ATP termeléséhez kevesebb oxigénre van szükség, mint a zsírsavak oxidációja során, vagyis a glükóz oxidációja előnyösebb (az elégtelen működésű és ellátású) szövet számára.

A TMZ a kedvező hatását úgy éri el, hogy részben gátolja a zsírsavak oxidációját, és szignifikánsan

- enyhíti, illetve csökkenti a szabad gyökök okozta károsodást (az ED-t beleértve),
- mérsékeli az oxidatív stresszt (jelentősen csökkenti a malonaldehid termelését), és megvédi, fenntartja az endogén antioxidáns enzimszisztéma működési kapacitását [52],
- javítja a szívműködést és az endothelfunkciót.

Az ED javulása a TMZ-terápia hatására az antioxidáns és gyulladáscsökkentő sajátságok kedvező változásainak köszönhető, amelyek sejtszinten a túlélésre, illetve apoptózisra gyakorolt hatásoknak tulajdoníthatók [53, 54].

Ismertek az adjuváns TMZ-kezeléssel elért jó eredmények mind latens, mind manifesztálódott szívgyengeségben, valamint az agyi keringés elégtelensége miatt kialakuló cochleovestibularis szindrómában [55, 56]. Bizonyára indokolt lenne a gyógyszer alkalmazása AMD-ben is, adjuváns kezelésre a retina elégtelen működése mellett. (Az eredeti alkalmazási előírás rámutat a TMZ-nek az érzékszervek elégtelen szöveti működésére gyakorolt kedvező hatására [57].) A TMZ védi a retinát az ischaemiás károsodás ellen [57]. A TMZ előnyösen hat a retinában végbemenő lipidperoxidációra és az ischaemiás sérülés miatti változásokra [58].

Harmadik generációs béta-blokkolók

A harmadik generációs béta-blokkoló nebivolol [59] érvédő hatását antioxidáns aktivitás révén fejti ki, amely antioxidáns effektusnak döntő szerepe van a káros lipid- és szénhidrátanyagcsere-mellékhatások csökkentésében is [60]. A nebivolol nem fokozza – mint a klinikumban elérhető legszelektívebb béta-1-adrenoreceptor-antagonista – a 2-es típusú cukorbetegség kialakulását. (Nebivololkezelés mellett az újonnan kialakult diabetes gyakorisága még a placebónál tapasztalható arányt sem éri el.) Az artériákban a nebivolol csökkenti az oxidatív stressz mértékét, valamint növeli a NO termelését nem receptorfüggő szabadoxigénygyök-scavenger hatás, valamint a NADPH-oxidáz és endothelialis NO-szintáz szétkapcsolódásának béta₃-receptor-stimulációhoz köthető gátlása révén, ami vasodilatációhoz és az edothelfunkció javulásához vezet [61].

A peroxiszómapiroliferátor-aktivált receptor-gamma (PPAR- γ) -agonisták

A PPAR- γ -agonista pioglitazon és rosiglitazon [62] érvédő hatásait mitokondriális antioxidáns aktivitásuk révén fejtik ki (közvetlenül az endothelben az L-arginin/NO anyagcsereúton hatnak) [63]. Csökkentik a NADPH-oxidáz kifejeződését és az ereket érő oxidatív stresszt, és elnyomják az AMD patogenezisében központi szerepet játszó gyulladással kapcsolatos folyamatokat [64]. Közvetlenül gátolják a VEGF aktiválását, ami a CNV fő

előmozdítója. A PPAR- γ -agonisták – az eNOS kifejeződésének megváltoztatása nélkül – növelik a NO-kibocsátást az endothelben; egyaránt serkentik a Cu/Zn-SOD aktivitását és kifejeződését. Ezek az észlelések további molekuláris mechanizmusokra világítanak rá, amelyekkel a PPAR- γ -agonisták közvetlenül, előnyösen befolyásolják az endothel működését [17].

Folsav

A folsav javítja az endothel működését azzal, hogy csökkenti a homocisztein szintjét a szérumban. (A homocisztein emelkedett szintje elősegíti az ED-t az endothelre gyakorolt toxikus hatásával, amit a fokozott oxidatív stressz és a NO termelésének gátlása közvetít.) AMD-s betegekben szignifikánsan magasabb a homociszteinszint; napi 2,5 mg folsav, 50 mg piridoxin és 1 mg cianokobalamin mindennapos szupplementációja csökkentheti az AMD kockázatát [65].

D-vitamin

A D-vitamin-státus jelentősen befolyásolhatja a korai AMD kialakulásának az esélyét. A D-vitamin gyulladáscsökkentő, immunmoduláló sajátságainak köszönhetően az AMD korai szakában szupprimálja az RPE és a chorioidea összekötő felületén jelentkező gyulladás kaskádját. A keringő 25-OH-D-vitamin növekedése – a kolekalciferol gyulladáscsökkentő hatása okán – a szisztémás gyulladással kapcsolatos biomarkerek (hsCRP, SAA, TNF- α , IL-6) szignifikáns csökkenését eredményezi. A D-vitamin angiogenezis ellen ható sajátságait is kimutatták [66].

„Szimptomatikus” antioxidáns vitaminok

A C- és E-vitamin, amelyeket hagyományosan az oxidatív stressz megelőzésére használnak [11], nem igazán váltották be a hozzájuk fűzött reményeket. Gyulladás elleni hatásuk csupán a már kialakult oxidációs termékek eltávolítására korlátozódik.

„Kauzális” antioxidáns vitaminkészítmények

A „mitokondriális” aktivitással bíró „kauzális” antioxidáns vitaminkészítmények (SOD- és kataláz-mimetikumok, t-propionil-karnitin, LY3335311, PJ3 és FP015 metalloporfirin), valamint a PAP-inhibitor INO-1001 klinikai kifejlesztése folyamatban van.

- *FP015 metalloporfirin vegyület.* A peroxinitrit \rightarrow DNS-károsodás \rightarrow PARP reakcióút gátlása a peroxinitritnek az FP015 metalloporfirin vegyület segítségével történő gyors katalitikus lebontása révén nagyon ígéretes.
- *INO-1001.* A PARP-nak az INO-1001 általi gátlása új lehetőségeket nyithat meg az OS kiváltotta érműködés

si zavarok kezelésében számos kóros állapot, így az AMD esetén [19].

Mindamelletts addig is vannak kitűnő terápiás lehetőségeink: statinok, ARB-k, ASA, TMZ, harmadik generációs béta-blokkolók, PPAR- γ -agonisták.

Melatonin

A melatonin oki szerepet játszhat az AMD előfordulásában. Erős antioxidáns, és a melatoninreceptorok aktiválása révén különféle antioxidáns enzimek kifejeződését indukálhatja. Gyulladáscsökkentő hatással is rendelkezik; gátolja a leukocyták és az endothel kölcsönhatását, ami a gyulladásos folyamat első lépése.

A melatonin termelésének időskori csökkenése antioxidáns hatásának fogyását is jelenti: az öregedés során az RPE replikációs kapacitása és sérülésekre való reagálása romlik. A melatonin gyulladáscsökkentő és oxidációellenes sajátosságai folytán részese az érbetegség elleni védelemnek: a melatonin megvédi az RPE-t az oxidációs károsodástól; az exogén melatonin alkalmazása csökkenti a VEGF szöveti koncentrációját. A toxikus hatás hiánya lehetővé teszi tartós alkalmazását.

A 6-szulfatoxi-melatonin (aMT6s) a melatonin fő metabolitja a vizeletben. AMD-s betegek vizeletében az aMT6s szintje 40%-kal alacsonyabb volt a korban és nemből illeszkedő kontrollokhoz képest, ami azt jelzi, hogy az AMD a melatonin nagyobb csökkenésével jár, mint amekkora a normális öregedési folyamat során jellemző [67, 68]. Három hónapon át esténként lefekvés-kor orálisan adott napi 3 mg melatonin csökkentette a macula kóros elváltozásait.

Alagebrium

Az AMD az előrehaladt glikációs végtermékek (AGE) fokozott szisztémás felhalmozódásával jár, az ED-t pedig az AGE emelkedett szintje kíséri. Az AGE keresztkötéseit törő alagebrium fokozza a perifériás artériák endotheljének a működését, mérsékeli az ED-t [69], a teljes impedanciát javítja, valamint csökkenti a centrális artériák merevségét és az erek átépülését.

Bosentan

Az endothelin-1 (ET-1) emelkedett szintje a neovasculáris AMD kialakulásának statisztikailag szignifikáns kockázati tényezője. Az ET-1-receptor-antagonista bosentan így a betegség új terápiás megközelítése lehet. Az endothelinreceptorok kettős gátlása növeli a szem véráramlását.

A bosentan több lehetséges mechanizmussal is javíthatja a microvasculáris endothel működését (közvetlen hatás az ET-1-aktivitás okozta vasoconstrictióra, az oxi-

datív stressz és a gyulladás csökkentése, a metabolikus jellemzők javítása, az erek sérülésének mérséklése és a nitrogén-monoxid-utak serkentése).

Rezveratrol

A rezveratrol (RSV) (3,5,4'-trihidroxi-stilben, étrendi polifenol, fitoalexin) a szőlőben és a vörösbortban is megtalálható. Kivonták a közönséges gyom *Polygonum cuspidatum* szárított gyökeréből is. Sok tekintetben az energiabevitel korlátozását utánozza; érvédő hatást fejt ki, mérsékli az oxidatív stresszt, javítja az endothel működését, gátolja az érgyulladást és csökkenti az endothelben végbemenő apoptózist [70]. Antioxidáns, gyulladáscsökkentő, vazóaktív és túlélést elősegítő hatásai vannak, amelyek jelöltté teszik az öregedéssel járó neurológiai betegségek (főleg a három időskori neurodegeneratív betegség: Parkinson-kór, Alzheimer-kór és AMD) stressztényezőivel szemben. A rezveratrol közvetlenül eltakarítja a hidroxilgyököket, a szuperoxidot és a DPPH-szabadgyököket, és gátolja a membrán-lipidek hidrogén-peroxid (H₂O₂-), illetve lipid peroxiddependens peroxidációját. Az RSV gyulladáscsökkentő hatásai mellett, nem specifikus COX-1- és COX-2-inhibitor is [71].

Az RSV-nek a klasszikus antioxidáns sajátosságain (antioxidáns enzimek felülszabályozása) kívül különféle biológiai hatásai is vannak; érvédő hatásának összetevője az NF- κ B közvetlen gátlása, az eNOS és a mitokondriumokban zajló biológiai folyamatok serkentése, és a stressz által kiváltott apoptózis megelőzése. Az RSV az étrendi megszorítás kedvező befolyását utánozva ható molekula. (Közös támadáspontjai lehetnek a rapamicinnel és a metforminnal.) Bár ezek a molekulák nem tárják fel az ifjúság forrásának minden titkát, segíthetnek fenntartani időskorban az élet minőségét [70].

Az RSV szívvédő (kardioprotektív) hatású 175–350 mg humán ekvivalens dózisban és sejtölő (citotoxikus) tízszer nagyobb 1750–3500 mg adagban.

A rezveratrol csökkenti az oxidációt (a sejten kívüli jel-szabályozott kináz gátlása révén) és az emberi retina pigmenthámjának sejtburjánzását. Endothelvédő hatást fejt ki a nukleáris faktor-E(2)-vel kapcsolatos faktor-2 (Nrf2) aktiválása útján. Jelentősen csökkenti a fényexpozíció után szabályozott retinaaktivátor protein-1 aktivitását. Terápiás szerként alkalmazható a retina fényártalommal kapcsolatos elfajulásának megelőzésére is.

AMD-s betegek esetében, akik az AREDS II típusú szupplementáció mellett progrediáltak, az üvegtestbe adott anti-VEGF-injekciókat pedig elutasították vagy nem reagáltak az anti-VEGF-kezelésre, orális rezveratrol alkalmazásakor drámai rövid távú anti-VEGF típusú hatást figyeltek meg, a retina szerkezetének anatómiai helyreállítását és a chorioidea kóros véráramlásának javulását. Az anatómiai hatást a látás javulása is tükrözte, és a hatás

kétoldali volt. Naponta történő szedés esetén a hatás egy évig vagy tovább is tartott, és szisztémás kedvező hatásokat is megfigyeltek [71].

L-arginin-szupplementáció

Az L-arginin-szupplementáció ésszerű módszer az endothel NO-termelésének növelésére és a szabad gyökök képződésének csökkentésére; a cGMP-termelés fokozása révén helyreállítja az endotheldependens értágulást [72]. Az étrend kiegészítése 7 g/nap argininnal visszafordítja az endothel funkciózavarát, és javulást eredményez sok érendellenességben [73].

Koenzim Q₁₀-szupplementáció

A koenzim Q₁₀ (CoQ₁₀) -szupplementáció (120 mg/nap) az endothel működésének jelentős javulásával jár: ez a bizonyíték alátámasztja a CoQ₁₀ szerepét az endothel működészavarában szenvedő betegekben [74].

A CoQ₁₀ a mitokondriumok diszfunkciójának visszafordítása révén javítja az endothel működését. A CoQ₁₀ nagy hatású antioxidáns, megfelelő koncentrációban jelenléte a szövetekben fontos az oxidatív és nitrozatív ártalom megelőzése szempontjából. Ezenkívül az elektrontranszportlánc kulcsfontosságú közvetítője, és a retinát illetőleg idegvédő hatást fejt ki [75].

Exsudatív AMD-s betegek és hasonló korú kontrollok plazmájában meghatározták a CoQ₁₀ szintjét: a legtöbb beteg CoQ₁₀-plazmaszintje alacsonyabb volt a kontrollcsoporténál [76]. (A koenzim Q₁₀ védi a retina sejtjeit az oxidatív stressz ellen.)

5-HT(1A)-agonisták

Az 5-HT(1A)-agonisták csökkentik a lipofuszcín akkumulációját (az AMD lipofuszcínfelhalmozódással jár) és növelik az antioxidáns védelmet (megóvják a retinát az oxidatív ártalomtól).

Az 5-HT(1A)-receptor-agonista 8-OH DPAT [8-hidroxil-2-(di-n-propilamino)-tetralin] véd az oxidatív stressz ellen, csökkenti a lipofuszcín szintjét és megelőzi a mitokondriumok károsodását. Terápiás lehetőségként kínálkozik a retina degenerációjával járó betegségek, így az AMD esetében [77].

TNF- α -blokkoló infliximab

A tumornekrózis-faktor-alfa (TNF- α) a macrophagok és T-sejtek által termelt, a gyulladást elősegítő citokin, amelynek szerepe van gyulladáshoz vezető érújdonképzési és neurodegeneratív rendellenességek, így az AMD patogenezisében. A TNF- α gátlása javítja az endothel működését és csökkenti az artériák merevségét [78].

Intravénásan alkalmazott TNF- α -blokkoló infliximab kedvező hatást fejtett ki más kezelésre nem reagáló neovasculáris AMD-ben.

Komplement alternatív útjának célzott gátlása

Az AMD patogenezisének tanulmányozása alapján a betegség folyamatának alapvető része a gyulladás. Ennek fő hajtóereje a komplement alternatív útja (AP), amelynek célzott specifikus gátlása CR2-fH-val jelentősen csökkenti a CNV-t és a retina működésében kiváltott kóreléti következményeket [79].

Doxiciklin

A doxiciklin az MMP-aktivitásra gyakorolt gátló hatásain kívül az oxidatív stressz keletkezésének gátlásával és a NO biohasznosulásának javításával mérsékli a hipertónia kiváltotta endotheldiszfunkciót. Kis adagban orálisan adott doxiciklin-monohidrát lelassítja a retina működésének romlását, vagy még javítja is azt, és a retinopathia regresszióját váltja ki, illetve lassítja a progressziót [80].

Az AMD összes kockázati tényezőjének kiküszöbölése

Nyilvánvalóan törekednünk kell az AMD, illetve az arteriosclerosis valamennyi kockázati tényezőjének lehetőleg teljes elhárítására, amelyek OS-t és következményes ED-t váltanak ki.

Következtetések

Az emberi érrendszer egységes és egylényegű, ezért a felsorolt gyógyszeres (valamint nem gyógyszeres) módszerek, amelyek az ED-t megszüntetik vagy javítják, a chorioidea, illetve retina ereire is kedvező hatást gyakorolnak. Logikusnak tűnik a feltételezés, hogy az elsődleges és másodlagos megelőző tevékenységünk részeként

- a fentebb tárgyalt gyógyszereket, amelyek kedvező hatást gyakorolnak a chorioidea, illetve retina ereire, azoknak a betegeknek kell adni, akik
 - még nem szenvednek maculadegenerációban, de jelen vannak az AMD kockázati tényezői (beleértve azokat, akik egy vagy több, komplementtel kapcsolatos génpolimorfizmus hordozói), és 50 évesnél idősebbek;
 - féloldali AMD-vel diagnosztizált betegek – az ellenoldali szem maculadegenerációs károsodásának a megelőzésére;
 - kétoldali AMD-ben szenvedők – a romlás elhárítására, és a javulás lehetőségének reményében.

- Elengedhetetlenül fontos az AMD-s betegek életmódjának megváltoztatása, a nem gyógyszeres terápia, illetve az AMD nem gyógyszeres preventív kezelése:
 - a dohányzás abbahagyása,
 - a testtömeg csökkentése,
 - rendszeres megfelelő testmozgás,
 - olyan étrend előírása, amely bőségesen tartalmaz flavonoidokat, polifenolokat, ómega-3 hosszú szénláncú többszörösen telítetlen zsírsavakat (LCPUFA), DHA-t és EPA-t, karotinoidokat (lutein és zeaxantin),
 - fontos a táplálék megfelelő glykaemiás indexe,
 - energiabevitel korlátozása,
 - stresszmentes életmód.
- Előnyben kell részesíteni a nem gyógyszeres beavatkozásokat; az ajánlandó első és legfontosabb közbelépésnek magában kell foglalnia a nem megfelelő szokások, illetve életmód kiküszöbölését, megváltoztatását.
- Szembe kell szállnunk a valódi hajtóerővel, és meg kell előzni, ki kell küszöbölni a civilizált életmóddal járó krónikus stresszt.
- Törekednünk kell arra, hogy teljesen kiküszöböljük az AMD (és a cardiovascularis betegségek) kockázati tényezőit, amelyek oxidatív stresszt, következményes ED-t és érbántalmat válthatnak ki.
- Természetesen randomizált, prospektív, multicentrikus klinikai vizsgálatok végzésére van szükség.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

A cikk végleges változatát a szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekeltségek: A szerzőnek nincsenek érdekeltségei.

Irodalom

- [1] *Fischer, T.*: The age-related macular degeneration (AMD) may be vascular disease, part of vasculopathy, respectively. Novel considerations on AMD arising from the newest pathophysiological, clinical and clinical-pharmacological observations. (Preliminary communication.) *J. Neurosci. Behav. Health*, 2012, 4(5), 42–49.
- [2] *Cheung, C. M., Wong, T. Y.*: Is age-related macular degeneration a manifestation of systemic disease? New prospects for early intervention and treatment. *J. Intern. Med.*, 2014, 276(2), 140–153.
- [3] *Münzel, T., Gori, T.*: Nebivolol: the somewhat-different beta-adrenergic receptor blocker. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2009, 54(16), 1491–1499.
- [4] *Ishida, S.*: Lifestyle-related diseases and anti-aging ophthalmology: suppression of retinal and choroidal pathologies by inhibiting renin-angiotensin system and inflammation. *Nihon Ganka Gakkai Zasshi*, 2009, 113(3), 403–422. [Japanese]
- [5] *Heagerty, A. M.*: Effect of AT1-receptor blockade on cardiovascular structure and function. *Eur. Heart J.*, 2004, 6(Suppl. H), H17–H21.
- [6] *Jackson, E. K.*: Renin and angiotensin: drugs affecting renal and cardiovascular function. In: Brunton, L. L., Lazo, J. S., Parker, K. L. (eds.): *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 11th ed. McGraw-Hill, New York, 2006.
- [7] *Koh, K. K., Quon, M. J., Han, S. H., et al.*: Distinct vascular and metabolic effects of different classes of anti-hypertensive drugs. *Int. J. Cardiol.*, 2010, 140(1), 73–81.
- [8] *Lonn, E., Gerstein, H. C., Smieja, M., et al.*: Mechanisms of cardiovascular risk reduction with ramipril: insights from HOPE and HOPE substudies. *Eur. Heart J.*, 2003, 5(Suppl. A), A43–A48.
- [9] *Soehnlein, O., Schmeisser, A., Cicha, I.*: ACE inhibition lowers angiotensin-II-induced monocyte adhesion to HUVEC by reduction of p65 translocation and AT 1 expression. *J. Vasc. Res.*, 2005, 42(5), 399–407.
- [10] *López-Sendón, J., Swedberg, K., McMurray, J., et al.*, *The Task Force on ACE-inhibitors of the European Society of Cardiology*: Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in vascular disease. *Eur. Heart J.*, 2004, 25(16), 1454–1470.
- [11] *Wassmann, S., Laufs, N., Bäumer, A. T., et al.*: Inhibition of geranylgeranylation reduces angiotensin II-mediated free radical production in vascular smooth muscle cells: involvement of angiotensin AT1 receptor expression and Rac1 GTPase. *Mol. Pharmacol.*, 2001, 59(3), 646–654.
- [12] *Wassmann, S., Nickenig, G.*: The role of AT1-receptor in the cardiovascular continuum. *Eur. Heart J.*, 2004, 6(Suppl. H), H3–H9.
- [13] *Landmesser, U., Harrison, D. G.*: Oxidant stress as a marker for cardiovascular events. Ox marks the spot. *Circulation*, 2001, 104(22), 2638–2640.
- [14] *Montero, J. A., Ruiz-Moreno, J. M., Sanchis-Merino, E., et al.*: Systemic beta-blockers may reduce the need for repeated intravitreal injections in patients with wet age-related macular degeneration treated by bevacizumab. *Retina*, 2013, 33(3), 508–512.
- [15] *Erusalimsky, J. D.*: Vascular endothelial senescence: from mechanisms to pathophysiology. *J. Appl. Physiol.*, 2009, 106(1), 326–332.
- [16] *Coleman, H. R., Chan, C. C., Ferris, F. L. 3rd, et al.*: Age-related macular degeneration. *Lancet*, 2008, 372(9652), 1835–1845.
- [17] *Persbadsingh, H. A., Moore, D. M.*: PPAR gamma agonists: Potential as therapeutics for neovascular retinopathies. *PPAR Res.*, 2008, 2008, 164273.
- [18] *Steinmetz, M., Brouwers, C., Nickenig, G., et al.*: Synergistic effects of telmisartan and simvastatin on endothelial progenitor cells. *J. Cell. Mol. Med.*, 2010, 14(6B), 1645–1656.
- [19] *Ceriello, A.*: New insights on oxidative stress and diabetic complications may lead to a “causal” antioxidant therapy. *Diabetes Care*, 2003, 26(5), 1589–1596.
- [20] *Molavi, B., Metha, J. L.*: Oxidative stress in cardiovascular disease: molecular basis of its deleterious effects, its detection, and therapeutic considerations. *Curr. Opin. Cardiol.*, 2004, 19(5), 488–493.
- [21] *Asselbergs, F. W., van der Harst, P., Jessurun, G. A., et al.*: Clinical impact of vasomotor assessment and role of ACE-inhibitors and statins. *Vascul. Pharmacol.*, 2005, 42(3), 125–140.
- [22] *McMurray, J., Solomon, S., Pieper, K., et al.*: The effect of valsartan, captopril or both on arteriosclerotic events after acute myocardial infarction: an analysis of the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT). *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2006, 47(4), 726–733.
- [23] *Ferrari, R., Guardigli, G., Cecconi, C.*: Secondary prevention of CAD with ACE inhibitors: a struggle between life and death of the endothelium. *Cardiovasc. Drugs Ther.*, 2010, 24(4), 331–339.
- [24] *Wilkinson-Berka, J. L., Miller, A. G., Fletcher, E. L.*: Prorenin and the (pro)renin receptor: do they have a pathogenic role in the retina? *Front. Biosci. (Elite Ed.)*, 2010, 2, 1054–1064.
- [25] *Lu, X., Danser, A. H., Meima, M. E.*: HRP and prorenin: focus on the (pro)renin receptor and vacuolar H⁺-ATPase. *Front. Biosci. (Schol. Ed.)* 2011, 3, 1205–1215.

- [26] *Borghbi, C., Morbini, M., Cicero, A. F.*: Combination therapy in the extended cardiovascular continuum: a focus on perindopril and amlodipine. *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown)*, 2015, 16(5), 390–399.
- [27] *Wight, S. A., O'Prey, F. M., McHenry, M. T., et al.*: A randomized interventional trial of omega-3-polyunsaturated fatty acids on endothelial function and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Ann. Reum. Dis.*, 2008, 67(6), 841–848.
- [28] *Hasler, P. W., Flammer, J.*: Predictive, preventive and personalised medicine for age-related macular degeneration. *EPMA J.*, 2010, 1(2), 245–251.
- [29] *Age-Related Eye Disease Study Research Group*: A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. *Arch. Ophthalmol.*, 2001, 119(10), 1417–1436.
- [30] *Almutti, K., Rimawi, R., Spevack, D., et al.*: Effects of statins beyond lipid lowering: potential for clinical benefits. *Int. J. Cardiol.*, 2006, 109(1), 7–15.
- [31] *Hall, N. F., Gale, C. R., Syddall, H., et al.*: Risk of macular degeneration in users of statins: cross-sectional study. *BMJ*, 2001, 323(7309), 375–376.
- [32] *Tomita, M., Yamada, H., Adachi, Y., et al.*: Choroidal neovascularization is provided by bone marrow cells. *Stem Cells*, 2004, 22(1), 21–26.
- [33] *Niessen, S. E., Tuzcu, E. M., Schoenbagen, P., et al.*: Statin-therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.*, 2005, 352(1), 29–38.
- [34] *Ray, K. K., Cannon, C. P.*: The potential relevance of the multiple lipid-independent (pleiotropic) effects of the statins in the management of acute coronary syndromes. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2005, 46(8), 1425–1433.
- [35] *Wydlanski, M. E., Gokce, N., Keaney, J. F. Jr., et al.*: The clinical implications of endothelial dysfunction. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2003, 42(7), 1149–1160.
- [36] *Honjo, M., Tanihara, H., Nishijima, K.*: Statins inhibits leukocyte-endothelial interaction and prevents neuronal death induced by ischemia-reperfusion injury in the rat retina. *Arch. Ophthalmol.*, 2002, 120(12), 1707–1713.
- [37] *Palinski, W., Tsimikas, S.*: Immunomodulatory effects of statins: mechanisms and potential impact on arteriosclerosis. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2002, 13(6), 1673–1681.
- [38] *McGwin, G. Jr., Owsley, C., Curcio, C. A., et al.*: The association between statin use and age related maculopathy. *Br. J. Ophthalmol.*, 2003, 87(9), 1121–1125.
- [39] *Ajamiéh, H., Farrell, G. C., McCuskey, R. S., et al.*: Acute atorvastatin is hepatoprotective against ischaemia-reperfusion injury in mice by modulating eNOS and microparticle formation. *Liver Int.*, 2015, 35(9), 2174–2186.
- [40] *Song, Q., Wang, L., Zhu, J., et al.*: Effect of simvastatin on inducing endothelial progenitor cells homing and promoting bone defect repair. *Zhongguo Xue Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi*, 2010, 24(9), 1103–1106.
- [41] *Ota, H., Eto, H., Kano, M. R., et al.*: Induction of endothelial nitric oxide synthase, SIRT1, and catalase by statins inhibits endothelial senescence through the Akt pathway. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2010, 30(11), 2205–2211.
- [42] *Owens, A. P. 3rd, Mackman, N.*: The antithrombotic effects of statins. *Annu. Rev. Med.*, 2014, 65, 433–445.
- [43] *Fassett, R. G., Robertson, I. K., Ball, M. J., et al.*: Effects of atorvastatin on biomarkers of inflammation in chronic kidney disease. *Clin. Nephrol.*, 2014, 81(2), 75–85.
- [44] *Kubota, S., Kurihara, T., Ebinuma, M., et al.*: Resveratrol prevents light-induced retinal degeneration via suppressing activator protein-1 activation. *Am. J. Pathol.*, 2010, 177(4), 1725–1731.
- [45] *Gaynes, B. I.*: Statin and aspirin therapy are associated with decreased rates of choroidal neovascularization among age-related macular degeneration patients. *Am. J. Ophthalmol.*, 2004, 138(6), 1089.
- [46] *Wilson, H. L., Schwartz, D. M., Bhatt, H. R., et al.*: Statin and aspirin therapy are associated with decreased rates of choroidal neovascularization among patients with age-related macular degeneration. *Am. J. Ophthalmol.*, 2004, 137(4), 615–624.
- [47] *Marti, C. N., Gheorghiu, M., Kalogeropoulos, A. P., et al.*: Endothelial dysfunction, arterial stiffness, and heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2012, 60(16), 1455–1469.
- [48] *Morgan, C. L., Owens, D. R., Aubonnet, P., et al.*: Primary prevention of diabetic retinopathy with fibrates: a retrospective, matched cohort study. *BMJ Open*, 2013, 3(12), e004025.
- [49] *Wu, R., Lamontagne, D., de Champlain, J.*: Antioxidative properties of acetylsalicylic acid on vascular tissues from normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Circulation*, 2002, 105(3), 387–392.
- [50] *Wu, R., Laplante, M., de Champlain, J.*: Prevention of angiotensin-II-induced hypertension and cardiovascular hypertrophy and oxidative stress by acetylsalicylic acid in rats. *J. Hypertens.*, 2004, 22(4), 793–801.
- [51] *Yoon, J. W., Cho, B. J., Park, H. S., et al.*: Differential effects of trimetazidine on vascular smooth muscle cell and endothelial cell in response to carotid artery balloon injury in diabetic rats. *Int. J. Cardiol.*, 2013, 167(1), 126–133.
- [52] *Coyas, A.*: The efficacy of trimetazidine in cochleovestibular disorders of ischemic origin. A crossover control versus placebo trial. *Ann. Otolaryngol. Chir. Cervicofac.*, 1990, 107(Suppl. 1), 82–87.
- [53] *Dézi, C. A.*: Trimetazidine in practice: Review of the clinical and experimental evidence. *Am. J. Ther.*, 2014 Jan 7. [Epub ahead of print]
- [54] *Belardinelli, R., Solenghi, M., Volpe, L.*: Trimetazidine improves endothelial dysfunction in chronic heart failure: an antioxidant effect. *Eur. Heart J.*, 2007, 28(9), 1102–1108.
- [55] *Vitale, C., Wajngaten, M., Sposato, B.*: Trimetazidine improves left ventricular function and quality of life in elderly patients with coronary artery disease. *Eur. Heart J.*, 2004, 25(20), 1814–1821.
- [56] *Kaszuba-Bartkowiak, K., Nowak, M. S., Jurowsky, P., et al.*: The role of trimetazidine in the protection of the retina. *Arch. Med. Sci.*, 2007, 3, S65–S66.
- [57] *Mahfoudh-Boussaid, A., Hadj Ayed Tka, K., Zaouali, M. A., et al.*: Effects of trimetazidine on the Akt/eNOS signaling pathway and oxidative stress in an in vivo rat model of renal ischemia-reperfusion. *Ren. Fail.*, 2014, 36(9), 1436–1442.
- [58] *Demir, T., Torgut, B., Ozercan, I., et al.*: Trimetazidine for prevention of induced ischemia and reperfusion of guinea pig retina. *Clin. Ophthalmol.*, 2010, 4, 21–26.
- [59] *Wu, T. C., Chen, Y. H., Leu, H. B., et al.*: Carvedilol, a pharmacological antioxidant, inhibits neointimal matrix metalloproteinase-2 and -9 in experimental atherosclerosis. *Free Radic. Biol. Med.*, 2007, 43(11), 1508–1522.
- [60] *Thuillez, C.*: Endothelial dysfunction: role of vasodilating beta-blockers in hypertension and chronic heart failure. *Ann. Cardiol. Angeiol. (Paris)*, 2010, 59(2), 86–92.
- [61] *Sorrentino, S. A., Doerries, C., Manes, C.*: Nebivolol exerts beneficial effects on endothelial function, early endothelial progenitor cells, myocardial neovascularization, and left ventricular dysfunction early after myocardial infarction beyond conventional β -blockade. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2011, 57(5), 601–611.
- [62] *Conti, V., Russomanno, G., Corbi, G., et al.*: Adrenoreceptors and nitric oxide in the cardiovascular system. *Front. Physiol.*, 2013, 4, 321. doi: 10.3389/fphys.2013.00321
- [63] *Hwang, J., Kleinheinz, D. J., Rupunow, H. L., et al.*: The PPAR-gamma ligand, rosiglitazone, reduces vascular oxidative stress and NADPH oxidase expression in diabetic mice. *Vascul. Pharmacol.*, 2007, 46(6), 456–462.

- [64] *Cockcroft, J.*: A review of the safety and efficacy of nebivolol in the mildly hypertensive patient. *Vasc. Health Risk Manag.*, 2007, 3(6), 909–917.
- [65] *Herzlich, A. A., Tuo, J., Chan, C. C.*: Peroxisome proliferator-activated receptor and age-related macular degeneration. *PPAR Res.*, 2008, 2008, 389507.
- [66] *Shab-Bidar, S., Neyestani, T. R., Djazayeri, A., et al.*: Improvement of vitamin D status resulted in amelioration of biomarkers of systemic inflammation in the subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Metab. Res. Rev.*, 2012, 28(5), 424–430.
- [67] *Rastmanesh, R.*: Potential of melatonin to treat or prevent age-related macular degeneration through stimulation of telomerase activity. *Med. Hypotheses*, 2011, 76(1), 79–85.
- [68] *Rosen, R., Hu, D. N., Perez, V., et al.*: Urinary 6-sulfatoyxymelatonin level in age-related macular degeneration patients. *Mol. Vis.*, 2009, 15, 1673–1679.
- [69] *Zieman, S. J., Melenovsky, V., Clattenburg, L., et al.*: Advanced glycation endproduct crosslink breaker (alagebrium) improves endothelial function in patients with isolated systolic hypertension. *J. Hypertens.*, 2007, 25(3), 577–583.
- [70] *Mouchiroud, L., Molin, L., Dalliére, N., et al.*: Life span extension by resveratrol, rapamycin, and metformin: The promise of dietary restriction mimetics for a healthy aging. *Biofactors*, 2010, 36(5), 377–382.
- [71] *Ho, Y. S., Poon, D. C., Chan, T. F., et al.*: From small to big molecules: how do we prevent and delay the progression of age-related neurodegeneration? *Curr. Pharm. Des.*, 2012, 18(1), 15–26.
- [72] *Sharma, A., Bernatchez, P. N., de Haan, J. B.*: Targeting endothelial dysfunction in vascular complications associated with diabetes. *Int. J. Vasc. Med.*, 2012, 2012, 750126.
- [73] *Jablecka, A., Bogdanski, P., Balcer, N., et al.*: The effect of oral L-arginine supplementation on fasting glucose, HbA_{1c}, nitric oxide and total antioxidant status in diabetic patients with atherosclerotic peripheral arterial disease of lower extremities. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 2012, 16(3), 342–350.
- [74] *Gao, L., Mao, Q., Cao, J., et al.*: Effects of coenzyme Q10 on vascular endothelial function in humans: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis*, 2012, 221(2), 311–316.
- [75] *Nakajima, Y., Inokuchi, Y., Nishi, M., et al.*: Coenzyme Q10 protects retinal cells against oxidative stress in vitro and in vivo. *Brain Res.*, 2008, 1226, 226–233.
- [76] *Blasi, M. A., Bovina, C., Carella, G., et al.*: Does coenzyme Q10 play a role in opposing oxidative stress in patients with age-related macular degeneration? *Ophthalmologica*, 2001, 215(1), 51–54.
- [77] *Thampi, P., Rao, H. V., Mitter, S. K., et al.*: The 5HT_{1a} receptor agonist 8-Oh DPAT induces protection from lipofuscin accumulation and oxidative stress in the retinal pigment epithelium. *PLoS ONE*, 2012, 7(4), e34468.
- [78] *Mirshaki, A., Hoehn, R., Lorenz, K., et al.*: Anti-tumor necrosis factor alpha for retinal diseases: current knowledge and future concepts. *J. Ophthalmic Vis. Res.*, 2012, 7(1), 39–44.
- [79] *Rohrer, B., Long, Q., Coughlin, B., et al.*: A targeted inhibitor of the alternative complement pathway reduces angiogenesis in a mouse model of age-related macular degeneration. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2009, 50(7), 3056–3064.
- [80] *Scott, I. U., Jackson, G. R., Quillen, D. A., et al.*: Effect of doxycycline vs placebo on retinal function and diabetic retinopathy progression in patients with severe nonproliferative or non-high-risk proliferative diabetic retinopathy: a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol.*, 2014, 132(5), 535–543.

(Fischer Tamás dr.,
e-mail: t.fischer.med@gmail.com)

Angolul beszélő üzemorst vagy üzemorstjelöltet keresünk

Sürgősen keresünk angolul beszélő üzemorst vagy üzemorstjelöltet.
Nagyvállalathoz, beosztott pozícióba rendkívül kedvező feltételekkel
a Nyugat-Dunántúlra, Budapesthez közel.

Amennyiben felkeltettük az érdeklődését, mielőbb várjuk önéletrajzát
és végzési dokumentumainak másolatát az alábbi címre:

lkiss@drkissconsulting.hu

További információ:

Dr. Kiss Lajos

Tel: +36 70 389 7253