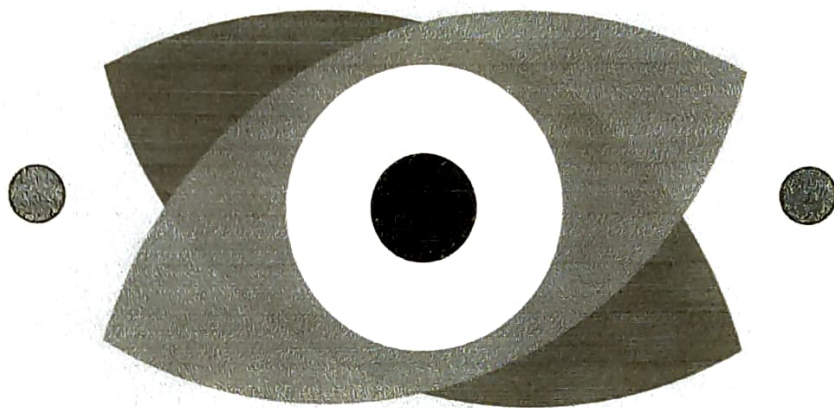


БРОЈ 2 / ВОЛУМЕН 9 / 2022

МАКЕДОНСКО СПИСАНИЕ ЗА ОФТАЛМОЛОГИЈА



MACEDONIAN JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY

ISSN 1857- 9523
UDK 617.7

ОСНОВАНО Октомври.2014
FOUNDED Oct.2014

**MACEDONIAN
OPHTHALMOLOGISTS
SOCIETY**



**MACEDONIAN MEDICAL
ASSOCIATION**

WWW.ZOM.MK

БИОЛОШКАТА ТЕРАПИЈА **BIOLOGICAL THERAPY**
и нејзината улога and its role
во третманот in the treatment
на неинфективни увеити of non-infectious uveitis
- преглед на литература - -literature review-

Весна Челева Марковска^{1,2},
Јана Нивичка Каева^{1,2},
Стефан Пандилов¹

¹ ЈЗУ Универзитетска клиника за очни болести,
Скопје, Р Македонија

² Медицински факултет,
Универзитет „Св. Кирил и Методиј“,
Скопје, Р Македонија

Vesna Cheleva Markovska^{1,2}
Jana Nivichka Kjaeva^{1,2}
Stefan Pandilov¹

¹ University Clinic for Eye Diseases,
Skopje, Republic of Macedonia

² Faculty of Medicine,
University 'Ss Cyril and Methodius',
Skopje, Republic of Macedonia

Адреса за кореспонденција:

Весна Челева Марковска
ЈЗУ Универзитетска клиника за очни болести,
Скопје, Република Македонија
E-пошта: vesna_c@yahoo.com

Corresponding address:

Vesna Cheleva Markovska
University Clinic for Eye Diseases,
Skopje, Republic of Macedonia
E-mail: vesna_c@yahoo.com

Резиме

Вовед: увеитите се тешки офталмолошки заболувања кои се значајна причина за слепило во современиот свет. Со оглед на тоа што ја афектираат работоспособната популација, претставуваат вистински предизвик за правилно менаџирање и поволен исход кај пациентите.

Цел: да се направи преглед на биолошките терапевтски препарати кои моментално се користат или се во фаза на истражување за третман на неинфективни увеити.

Материјали и методи: при подготовката на овој литературен преглед, пристапивме кон неколку бази на податоци како: PubMed, EMBASE и Ovid MEDLINE со внесување клучни зборови: неинфективни увеити, биолошка терапија и имуномодулаторна терапија. Од добиените податоци ги избравме оние што сметаме дека се најрелевантни за прикажување на моменталната слика на оваа област од офталмологијата.

Abstract

Uveitis is a significant cause of blindness in the modern world. Considering that the working population is mostly affected, it is a real challenge to properly manage patients with this condition

Objective: To review the biological therapeutics currently used for the treatment of non-infectious uveitis.

Materials and methods: In preparation of this literature review, we accessed several databases such as: PubMed, EMBASE and Ovid MEDLINE by entering key words: non-infectious uveitis, biological therapy and immunomodulatory therapy. From the obtained data, we have selected those that we consider to be the most relevant to present the current views of this field of ophthalmology.

Conclusion: The treatment of non-infectious uveitis is quite complex and often with an unpredictable outcome. Biological therapeutic agents are the beginning of a new era that brings optimism, but also new challenges in the treatment of these severe ophthalmic diseases.

Заклучок: третманот на неинфективните увеити е доста сложен и често со непредвидлив исход. Биолошките терапевтски агенси се зачеток на една нова ера што носи оптимизам, но и нови предизвици во третманот на овие тешки офталмолошки заболувања.

Keywords: *non-infectious uveitis, biological therapy, immunomodulatory therapy, pathophysiology.*

Клучни зборови: неинфективни увеити, биолошка терапија, имуномодулаторна терапија, патофизиологија

Вовед

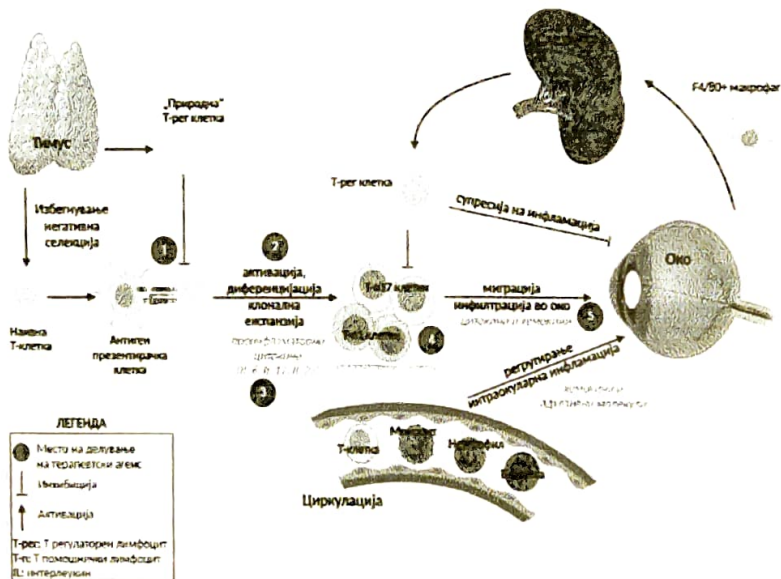
Увеити е заеднички термин за голем број ентитети кои претставуваат некој вид на интраокуларна инфламација. Може да бидат инфективни, неинфективни и во вид на маскарада-синдроми. Тие се трета од најчестите причини за слепило во развиените земји. Подеднакво се застапени кај двата пола, иако некои ентитети се почести кај машкиот (HLA-B27 асоцираните увеити) или женскиот (увеит асоциран со јувенилен идиопатски артрит) пол. Главно овие инфламаторни заболувања ја афектираат работоспособната популација, помеѓу 20 - 60 години, ретко се среќаваат во детска возраст, но кај нив најчесто се долготрајни, со бројни компликации и редукција на видот [1]. Инциденцата на увеитите се проценува помеѓу 17 - 52 на 100 000 жители, а преваленца во многу широки граници помеѓу 38 - 715 на 100 000 жители во зависност од географската локализација [2].

Неинфективните увеити се причинети од некој биолошки фактор, како: вирус, бактерија, габа или паразит, па нивното третирање е етиолошко со соодветен антимикробен агенс. Маскарада-синдромите се ретка манифестација на некоја неоплазма, најчесто лимфом, кој се презентира како интраокуларна инфламација, со што третманот е насочен кон примарното неопластично заболување. Сепак, најчест тип увеити во развиениот свет, се неинфективните. Се сметаат за имунолошки медирано заболувања, кај кои нарушувањето на автотолеранцијата кон интраокуларните структури и имунолошка мимикрија се во основа на патофизиолошкиот механизам [3, 4]. Автотолеранцијата кон интраокуларните структури се должи на фактот што окото е имунопривилегиран орган, кој е изолиран од контактот со имуниот систем преку крвноретиналната бариера и т.н. имунолошка девијација поврзана со предната очна комора (ACAID- anterior chamber-associated immune deviation) [5]. Нарушувањето на овие две големи бариери е пропратено со васкуларна дилатација, зголемена пермеабилност, како и хемотаксија на инфламаторни клетки во интраокуларните структури, процеси од кои произлегува клиничката слика кај пациентот.

Базичен концепт на патофизиолошки механизам кај неинфективни увеити

Т-клетките во текот на нивната диференцијација и матурација во тимусот се запознаваат со сопствените антигени и „учат“ како да ги препознаваат како свои и да не ги напаѓаат. Оние што се автодеструктивни, биваат уништени по пат на апоптоза или замолчени по пат на анергија. Меѓутоа некоја од Т-клетките која го избегнува овој процес, како автореактивна клетка бива пуштена во системската циркулација. Таму, најчесто под влијание на антигенски презентирачките клетки, таа трпи процес на анергија и се постигнува т.н. периферна толеранција [6]. Во одредени ситуации (пр. пенетрантна повреда на окото или микробна мимикрија), ваквите клетки активирани и стимулирани од различни видови проинфламаторни цитокини, трпат процес на диференцијација и клонална експанзија, при што се создаваат два типа Т-клетки: Т-помошнички од тип 17 и Т-помошнички од тип 1. Во еден момент од оваа проинфламаторна cascade, а стимулирани од различни типови цитокини Т-p17 и Т-p1 добиваат увеопатоген потенцијал и по пат на миграција (ендотелна адхеренција и ензимска деградација на екстра-

целуларниот матрикс) ја пробиваат хематоретиналната бариера и се инфитрираат интракуларно [7]. Самите тие создаваат голем број хемотаксични активни медијатори и адхезивни молекули кои, пак, ги привлекуваат инфламаторните клетки од крвната мрежа (моноцити, неутрофили, различни видови на Т и Б-лимфоцити) при што дополнително се продлабочува инфламацијата. Одговорот зошто увеитите не се случуваат кај секоја индивидуа, најверојатно е тоа што во тимусот се создаваат и т.н. природни Т-регулаторни клетки кои го контролираат процесот антиген-презентација и Т-клеточна активација, вршејќи супресија на истиот. Како и поради постоењето на т.н. ACAID, преку локалните макрофаги во увеата кои се во комуникација со имунолошкиот систем во слезенката и стимулираат активација на Т-регулаторни клетки кои вршат супресија на увеопатогените Т-лимфоцити во периферната циркулација, а и директна супресија на интраокуларната инфламација [8]. Односно рамнотежата помеѓу проинфламаторните и антиинфламаторните фактори е клучна за одржување стабилна состојба и спречување да настанат аутоимуно медирани увеити.



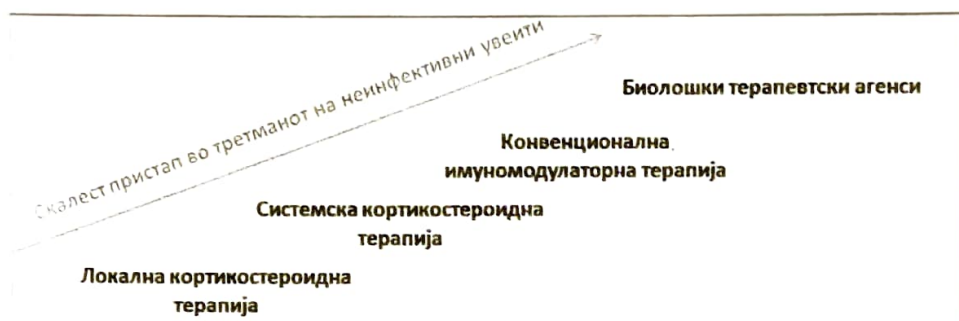
Слика 1. Патофизиолошки механизам кај неинфективни увеити и целни места на делување на одредени фармаколошки препарати
(1. Антиген-презентација на Т-лимфоцити-Анти-CD80/86 и Анти-CD20; 2. Активација и клонална експанзија на Т-лимфоцити-Анти-IL-2R; 3. Проинфламаторни цитокини-Анти-IL-1R и Анти-IL-6; 4. Увеопатогени Т-лимфоцити-кортикостероиди и конвенционални имуномодулатори; 5. Цитокини и хемокини- Анти-TNF- α и Анти-IL-17
(Креирано со: BioRender.com))

Класични терапевтски модалитети

Познавањето на базичниот патофизиолошки механизам за настанување на неинфективните увеити е од клучно значење за да се разберат терапевтските модалитети кои денес се користат во третманот на овие заболувања. Логично е дека прва линија на терапија би биле кортикостероидите како потентни антиинфламаторни агенси. Нивната примена може да биде топикална, особено кај предните увеити, или пери и интрабулбарна кај задни увеити, како и кај тешко контролирани предни увеити. Втора линија на третман веќе е вклучување на системската кортикостероидна терапија, особено кај тешки задни увеити или увеити кои се голема закана за исходот по видот кај пациентот. Сепак хроничната употребата на кортикостероидна тера-

Таа може да доведе до бројни системски и локални компликации како: diabetes mellitus, хипертензија, Кушингов синдром, остеопороза, глауком и катаракта [9]. Затоа кај оние пациенти кај кои постои потреба од долготрајна антиинфламаторна терапија, а со цел да се спречат несаканите ефекти од континуираното користење на кортикостероиди се започнува со имуномодулаторна терапија.

Имуномодулаторната терапија е поделена на: конвенционална и системски биолошки терапевтски агенси. Во конвенционална имуномодулаторна терапија спаѓаат: антиметаболити (метотрексат, азатиоприн, микофенолат мофетил и лефлуноמיד), инхибитори на Т-клетки (циклоспорин и такролимус) и алкилирачки агенси (циклофосфамид и хлорамбуцил) [10]. Кога конвенционалната имуномодулаторна терапија нема да го даде посакуваниот ефект и при најголеми дозволени дози, тогаш се започнува со ординирање на биолошки терапевтски агенси.



Слика 2. Скалест пристап во третманот на неинфективни увеити

Системски биолошки агенси во третман на неинфективни увеити

Биолошките агенси во основа се таргетирана имуномодулаторна терапија кон одредена инфламаторна молекула и се создадени со рекомбинантна ДНК-технологија. Се нарекуваат „биолошки“ бидејќи се синтетизирани од продукти на живи организми. Најчесто се користат во комбинација со некој конвенционален имуномодулатор [11]. Овој вид терапија е познат триесетина години во медицинската пракса и служи за лекување на голем број автоимуни заболувања, како: ревматоиден артрит, Кронова болест, улцеративен колит, псоријаза и псо-ријатичен артрит, мултипла склероза или превенција од отфрлање трансплантиран орган. Долги години немаше јасни докази за бенефитот од користење на биолошки агенси при неинфективни увеити и дел од нив (најчесто инхибиторите на тумор-некротизирачкиот фактор алфа) беа употребувани off-label во офталмолошката пракса. Студиите VISUAL I и VISUAL II дадоа насоки за ефикасноста и безбедноста од третманот со адалимумаб кај активни и инактивни неинфективни увеити, со што овој лек стана првиот одобрен препарат за неинфективни увеити од биолошките агенси од страна на Американската агенција за храна и лекови [12, 13].

Поради можните несакани ефекти, кои некогаш знаат да бидат и сериозни, пред да се започне со кој било имуномодулаторен лек (вклучувајќи ги и биолошките терапевтски агенси), неопходна е целокупна клиничка евалуација на општата здравствена состојба на пациентот. Таа вклучува: физикален преглед, крвна слика, испитување на биохемиски маркери за хепатална и бубрежна функција, проценка на кардиоваскуларниот и ендокриниот систем на пациентот. Пред отпочнување на терапијата од клучна важност е и скрининг за: латентна туберкулоза, В и С хепатити, демиелинизирачки и малигни заболувања, со оглед на тоа што истите може да се реактивираат под дејство на имуномодулаторна терапија. Поради овие причини примената на биолошки агенси за третман на неинфективни увеити бара холистички пристап и соработка на офталмологот со специјалисти од повеќе гранки на медицината, особено ревматолози и педијатри [14, 15].

Класификација на биолошки терапевтски агенси

За подобро разбирање на молекуларните процеси, на кое ниво дејствува конкретен биолошки агенс, тие се поделени во седум класи.

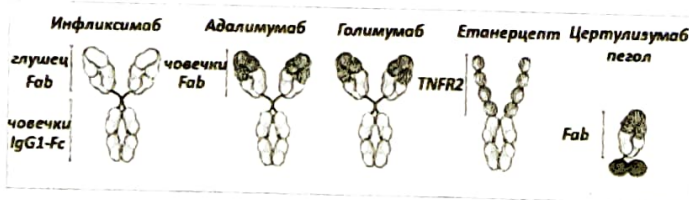
Биолошки терапевтски агенси			
1. анти-TNF-α		2. анти-IL	
Инфликсимаб	Анти-IL1-β	Анти-IL2	Анти-IL17
Адалимумаб	Анакинра	Даклизумаб	Секукинумаб
Галимумаб	Канакинумаб	Анти-IL6	Анти-IL23
Цертолизумаб	Гевекизумаб	Тоцилизумаб	Устекинумаб
Етанерцепт		Сарилумаб	
3. анти-CD	4. селективен ностимулацииски модулатор	5. интерферони	6. JAKs инхибитори
Ритуксимаб	Абатацепт	Интерферон- α -2a	Тофацитиниб
	7. интравенски имуноглобулини	Интерферон- α -2b	Барицитиниб
		Интерферон- β	

Слика 3. Класификација на биолошки терапевтски препарати во третман на неинфективни увеити

1. Инхибитори на тумор некротизирачки фактор α (TNF- α инхибитори)

TNF- α е главен цитокин во многу инфламаторни процеси, бидејќи се синтетизира од голем број клетки во организмот. Се сретнува во две форми, солубилен и трансмембрански TNF- α , кои се врзуваат за два типа рецептори. Инхибиторите на TNF- α имаат за цел по пат на компетитивна или некомпетитивна инхибиција да извршат спречување на дејството на TNF- α молекулата врз соодветните рецептори, а на тој начин да го спречат и последователниот проинфламаторен ефект. Примената на овие агенси со себе носи и одредени ризици, како: инфекции со вируси, микобактерија или габи, неутропенија, автоимуност, малигнитет, демиелинизирачки заболување или срцева слабост.

Инфликсимаб е химерна анти-TNF- α молекула, моноклонално антителио изградено 75 % од хуман дел и 25 % од глувчешки дел кои се врзуваат и за солубилната и за трансмембраната TNF- α молекула. Воедно инфликсимаб врши индукција на регулаторните Т-клетки во циркулацијата кај пациенти со Бехчетов увеит. Се употребува како интравенски препарат и е ефикасен кај голем број неинфективни увеити, кои не дале одговор на други лекови. Досега е користен кај пациенти со: Бехчетово заболување, Вогт-Којанаги-Харадан (ВКХ) синдром, birdshot ретинохороидопатија, увеит кај саркоидоза и кај јувенилен идиопатски артрит, HLA-B27 асоцирани увеити; со подобрување од над 80 % и долготрајна ремисија на заболувањата [16, 17]. Направени се обиди за интравитреална апликација на овој препарат, но со доста контрадикторни резултати, па сè уште примената на инфликсимаб интравитреално останува контраверзно подрачје.



Слика 4. Инхибитори на тумор некротизирачки фактор- α (молекуларна градба) (Креирано со: BioRender.com)

Адалимумаб е хумано моноклонално антителио кое ги блокира и солубилните и трансмембранските TNF- α молекули. Апликацијата на препаратот се извршува субкутано. Контролата на инфламацијата е компарабилна со онаа на инфликсимаб кај пациенти со неинфективен увеит. Позитивни ефекти од примената на оваа молекула се добиени и кај пациенти со увеит асоциран со јувенилен идиопатски артрит и саркоидоза. Американската агенција за храна и лекови во 2016 година ја одобри примената на адалимумаб кај возрасни пациенти за третман на неинфективни интермедиерни, постериорни и панувеити, а истото за деца го направи во 2018 година. Одлуката беше донесена на база на две студии VISUAL I и VISUAL II кај активни и инактивни неинфективни увеити, соодветно. Во VISUAL III студијата беше проценета безбедноста и ефикасноста на адалимумаб кај пациентите од првите две студии [12,13]. Кај детската популација SYCAMORE студијата го прикажа бенефитот од користење адалимумаб заедно со метотрексат, споредбено со метотрексат како монотерапија кај деца со увеит асоциран со јувенилен идиопатски артрит [18]. Интравитреалната употреба на адалимумаб сè уште е без значајни клинички резултати. Споредбено со инфликсимаб, долготрајната ефикасност е слична, предност на адалимумаб е субкутаната апликација и намалената фреквенција за клиничка посета на пациентот. Кај двата препарати постои ризик од формирање на антитела против молекулата кај третираниот пациент кои ја намалуваат ефикасноста на лекот. Се смета дека истовремената примена на метотрексат или азатиоприн со адалимумаб или инфликсимаб помага во решавање на овој проблем [19,20].

Голимумаб е хумано моноклонално антителио против солубилните и трансмембранските TNF- α молекули. Може да се аплицира и субкутано и интравенски. Досегашните студии имаат покажано дека голимумаб е ефикасен кај HLA-B27 увеити и увеити асоцирани со јувенилен идиопатски артрит, добри резултати се постигнати и кај увеит од Бехчетова болест [21].

Цертолизумаб (Certolizumab pegol) е хуманизирано анти-TNF- α Fab фрагмент моноклонално антителио поврзано со полиетилен гликол. За разлика од другите препаратите, не го содржи Fc фрагментот од антителото. Оваа карактеристика овозможува помала имуногеност, а ја зголемува фармакодинамиката на препаратот. До сега има дадено позитивни ефекти при третман на рефрактерни Бехчетов увеити, увеити асоцирани со јувенилен идиопатски артрит, како и увеити асоцирани со спондилоартропатија [22].

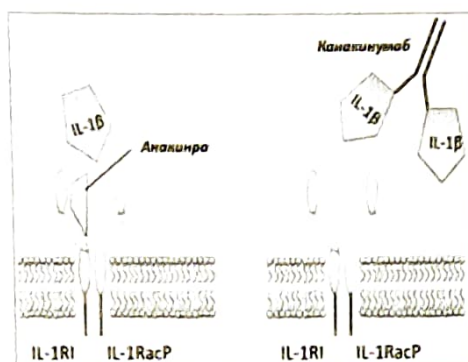
Етанерцепт е рекомбинантен фузионен протеин составен од екстрацелуларен лиганд-поврзувачки домен од TNFR p75 поврзан со Fc фрагментот на хуман IgG1. Има способност да се вклучува за солубилни и трансмембрански TNF- α молекули. Засега е користен во третман на ревматоиден артрит и спондилоартропати. Сè уште не наоѓа широка примена во третман на интраокуларни инфламации поради контроверзната ефикасност и можноста да тригерира парадоксален увеит [23].

2. Инхибитори на интерлеукински молекули

а) Антиинтерлеукин-1 β

Интерлеукин-1 β е цитокин кој се произведува од многу клетки во организмот особено во фаза на инфламаторен процес и врши активација на голем број имуни клетки. Постојат две форми на интерлеукин-1, познати како IL-1 α и IL-1 β , кои функционираат преку врзување на соодветен рецептор на површината на клетките. Препаратите кои спаѓаат во класа на антиинтерлеукин-1 β вршат инактивација на IL-1 β директно или преку компетитивно врзување за соодветните клеточни рецептори. Несакани ефекти од користењето на оваа класа на лекови е појава на хепатит, инфекции и локален еритем на местото на апликација.

Анакинра е рекомбинантен хуман IL-1 рецептор антагонист. Се аплицира субкутано кај пациенти со ревматоиден артрит. Канакинумаб е хумано анти-IL-1 β моноклонално антителио и засега наоѓа примена кај пациенти со системски јувенилен идиопатски артрит, дефицит на мевалонат киназа и фамилијарна медитеранска треска. Апликацијата на овој препарат е субкутана. Во третманот на увеити, овие два препарата дале позитивен ефект кај пациенти со Бехчетов увеит и кај изолирани случаи со мултипла склероза, HLA-B27 асоциран увеит и увеит кај јувенилен идиопатски артрит [24].



Слика 5. Молекуларна градба на антиинтерлеукин-1 β молекули и механизам на дејство (Извор: <https://www.researchgate.net/>)

Гевокизумаб е хуманизирано анти-IL-1 β моноклонално антители кое се аплицира субкутано. Бидејќи добиените резултати за неговата ефикасност кај Бехчетов увеити се дубиозни, сè уште овој препарат не е одобрен за клиничка примена [25].

б) Антиинтерлеукин-2

Даклизумаб е композитна молекула изградена од 90 % хумано и 10 % глувчешко моноклонално антители. Овој лек врши селективна инхибиција на Т-клетките, како и индукција на регулаторните клетки природни убијци кои продуцираат IL-10. На почетокот се користел за трансплантациска имunosупресија, а подоцна и кај пациенти со мултипла склероза. Апликацијата може да се изведува субкутано и интравенски. Досега е применет кај изолирани случаи и мали студии со рефрактерни увеити, меѓутоа добиените резултати се скромни. Несакани ефекти од употребата на даклизумаб се хепатотоксичност, леукопенија, кожен еритем и појава на инфекции [26].

в) Антиинтерлеукин-6

IL-6 е еден од главните проинфламаторни цитокини кај воспалителни процеси. Од една страна, IL-6 врши зголемена васкуларна пермеабилност, а од друга, поттикнува автоимунa инфламација преку индукција на Т-помошнички клетки тип 17, со што дејствува врз инфламаторниот процес на повеќе нивоа.

Тоцилизумаб е хуманизирано моноклонално антители кое се врзува и за солубилните и за трансмембранските рецептори на IL-6. Како терапевтски модалитет, досега тоцилизумаб е опишан кај пациенти со ревматоиден артрит, системски јувенилен идиопатски артрит и Кастелманова болест. Неговата апликација може да биде венска или субкутана. Несакани ефекти од примената на овој агенс се: гастроинтестинални nelaгодности, хиперлипидемија, неутропенија, тромбоцитопенија и инфекции. Бидејќи IL-6 е еден од главните медијатори на интраокуларната инфламација, употребата на тоцилизумаб кај различни неинфективни увеитични ентитети би била оправдана. Досега се постигнати добри резултати кај Бехчет, симпатичка офталмија, саркоидоза, идиопатски панувеит и birdshot ретинохороидопатија, за што сведочат и резултатите од двете студии STOP и APTITUDE [27,28].

Сарилумаб е хумано моноклонално антители насочено против рецепторот за IL-6. Засега овој лек е одобрен кај пациенти со ревматоиден артрит, аплициран субкутано. Неговата улога кај неинфективни увеити сè уште е во фаза на испитување [29].

г) Антиинтерлеукин-17

Секукинумаб е хумано моноклонално антители против IL-17, кое се користи во третман на плакарна псоријаза, псоријатичен артрит и анкилозантен спондилит. Апликацијата на препаратот може да биде интравенска или субкутана. Позитивни резултати се постигнати од досегашни студии за интравенски третман со секукинумаб кај пациенти со неинфективен идио-

патски увеит, за разлика од негова субкутана администрација. Несакани ефекти од употребата на овој биолошки препарат се: хиперлипидемија, гастроинтестинални тегоби, инфекции и неинфективен фарингит [30].

г) Антиинтерлеукин-23

IL-23 заедно со IL-6 се главни стимулатори на Т помошнички клетки од тип 17, преку кои вршат проинфламаторен одговор во организмот.

Устекинумаб е моноклонално антитело насочено против субединицата p40 од IL-12/IL-23. Овој лек, слично како претходниот, е ефикасен во третман на плакарна псоријаза и псоријатичен артрит, меѓутоа дава добри ефекти и кај инфламаторните цревни заболувања. Лекот се аплицира субкутано. Во фаза се испитувања за неговата ефикасност кај пациенти со Бехчетов увеит. Несаканите ефекти од овој препарат се слични како и кај другите инхибитори на интерлеукински молекули [31].

3. Инхибитори на кластери на диференцијација (CD-20)

Ритуксимаб е химерно моноклонално антитело изградено од хуман и глувчешки дел. Овој агенс ја таргетира CD20 молекулата која се прикажува кај циркулаторни Б-клетки. Лекот се применува интравенски, на соодветни интервали и истиот досега е корситен кај голем број рефрактерни неинфективни увеити со постигнување на задоволителен ефект. Несаканите ефекти од примената на ритуксимаб вклучуваат: покачување на хепатални ензими, инфекции, миелосупресија, хипогамаглобулинемија и прогресивна мултифокална леукоенцефалопатија [32].

4. Селективен костимулациски модулатор

Абатацепт е рекомбинантен фузионен протеин изграден од хуман IgG1 фрагмент фузиониран со Т-цитотоксичен лимфоцит асоциран протеин (CTLA)-4. Оваа молекула има способност да се врзи за CD80 и CD86 на антиген презентирачките клетки и истата врши инхибиција на костимулаторниот сигнал, кој е неопходен за Т-клеточна активација. Апликацијата на абатацепт може да биде интравенска или субкутана. Досега се опишани искуства на овој препарат кај увеити асоцирани со јувенилен идиопатски артрит, со умерени резултати во однос на неговата ефикасност. Главно препаратот е добро толериран од страна на пациентите со појава на различни видови инфекции како несакан ефект [33].

5. Интерферони

Интерфероните се едни од главните медијатори при имунолошки одговор во организмот. До овој момент се користени во голем број инфективни и неинфективни инфламаторни заболувања, а од неодамна се испитува нивната ефикасност при третманот на различни неинфективни увеити.

Интерферон- α -2a се користи во третман на хепатит С, хронична миелоична леукемија и Капоши сарком. Најчести несакани ефекти при користење на овој препарат се: симптоми налик на настинка, тироидна дисфункција, леукопенија и тромбоцитопенија. Засега се направени напори за примена на интерферон- α -2a кај Бехчетов увеит и кај хроничен увеитичен макуларен едем, при што е постигнат умерен успех во контрола на инфламацијата и подобрување на видот кај третираните пациенти. Апликацијата на интерферон- α -2a е субкутана [34].

Интерферон- α -2b има сличен фармакокинетски профил и несакани ефекти како и интерферон- α -2a, со таа разлика што овој препарат е повеќе имуноген. Во хематологијата интерферон- α -2b се користи при третман на хронична миелоична леукемија. За третман на неинфективни увеити, интерферон- α -2b до овој момен е применет кај пациенти со перзистентен Бехчетов увеит и хроничен макуларен едем предизвикан од увеит. Резултатите се компарабилни со оние добиени при третман со интерферон- α -2a. Интравитреалната апликација на овој препарат е во фаза на испитување [35].

Интерферон- β е рекомбинантна молекула која се користи субкутано за третман на мултипла склероза. Мали студии досега имаат покажан позитивен ефект на оваа молекула при третман

на неинфективни увеити, особено интермедиерен увеит, со хроничен макуларен едем. Несаканите ефекти од примената на интерферон- β се согледуваат во: покачени хепатални ензими, невролошка симптоматологија, гастроинтестинални тегоби и симптоми налик на настинка [36].

6. Јанусови киназа инхибитори (JAKs-Janus Kinases inhibitors)

Јанусовите кинази се ензими кои се поврзани со мембрански рецептори и се вклучени во интраклеточната сигнализација. Нивното дејство го прикажуваат преку сигнална трансдукција на молекули кои, пак, вршат активација на транскрипциски интраклеточни патишта. Инхибиторите на Јанусовата киназа вршејќи инхибиција на овој ензим, прават стопирање на проинфламаторните сигнални патишта. Во медицинската пракса овој вид на препарати се користат за третман на ревматоиден артрит. Познати се два вида: **тофацитиниб** кој е селективен JAK1/JAK3 инхибитор и **барицитиниб** кој е селективен инхибитор на JAK1/JAK2. Сè уште активно се испитува нивниот ефект врз третман на пациенти со неинфективни увеити. Досега се добиени скромни резултати при користење на овие активни молекули кај пациенти со увеит асоциран со јувенилен идиопатски артрит [37]. Несакани ефекти од третманот на пациенти со овие препарати се: кожен исип, покачени хепатални ензими, гастроинтестинални тегоби и сл.

7. Интравенски имуноглобулини

Интравенските имуноглобулини се поликлонални хумани IgG молекули добиени од плазма на донор. Механизмот на дејство на овие препарати е: модулација на цитокинската синтеза и секреција, инхибиција на комплементот, супресија на автоантителата и интеракција со HLA и адхезионите молекули. Употребата на имуноглобулините е и при имунодефициентни состојби и системски инфламаторни заболувања. До сега се постигнати позитивни резултати при третман на пациенти со Бехчетов увеит, birdshot ретинохороидопатија и ВКХ синдром [38]. Несакани ефекти при нивна употреба може да бидат: треска, миалгија, главоболка, тромбоза, хипертензија и др.

Заклучок

Сознанијата од последните неколку децении овозможиле подробно осознавање на патофизиолошките механизми на неинфективните увеити. Знаејќи го фактот дека увеитите се сè уште тешки офталмолошки заболувања проследени со многубројни компликации и закана од сериозно намалување на видот, вистински предизвик е нивното менаџирање. Ако денес живееме во зачетокот на биолошки таргетирана терапија, со право може да се каже дека не чека т.н. биолошка ера во третманот на голем број интраокуларни инфламации. Во иднина се очекува биолошките агенсии да преземат примат во терапијата на одредени неинфективни увеити.

Референции:

1. Wakefield D, Chang JH. Epidemiology of uveitis. *Int Ophthalmol Clin*. 2005 Spring;45(2):1-13.
2. Tsirouki T, Dastiridou A, Symeonidis C, Tounakaki O, Brazitikou I, Kalogeropoulos C, Androudi S. A Focus on the Epidemiology of Uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2018;26(1):2-16.
3. Arevalo JF, Garcia RA, Al-Dhibi HA, Sanchez JG, Suarez-Tata L. Update on sympathetic ophthalmia. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2012 Jan;19(1):13-21.
4. Wildner G, Diedrichs-Möhning M. Molecular Mimicry and Uveitis. *Front Immunol*. 2020 Oct 29;11:580636.
5. Wildner G, Diedrichs-Möhning M. Resolution of uveitis. *Semin Immunopathol*. 2019 Nov;41(6):727-736.
6. Caspi RR. Understanding autoimmune uveitis through animal models. *The Friedenwald Lecture Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011 Mar 30;52(3):1872-9.
7. Caspi RR. Ocular autoimmunity: the price of privilege? *Immunol Rev*. 2006 Oct;213:23-35. doi: 10.1111/j.1600-065X.2006.00439.x. PMID: 16972894.

8. Niederkorn JY. Regulatory T cells and the eye. *Chem Immunol Allergy*. 2007;92:131-139.
9. Pasadhika S, Rosenbaum JT. Update on the use of systemic biologic agents in the treatment of noninfectious uveitis. *Biologics*. 2014 Feb 15;8:67-81.
10. Jabs DA, Rosenbaum JT, Foster CS, Holland GN, Jaffe GJ, Louie JS et al. Guidelines for the use of immunosuppressive drugs in patients with ocular inflammatory disorders: recommendations of an expert panel. *Am J Ophthalmol*. 2000 Oct;130(4):492-513.
11. Servat JJ, Mears KA, Black EH, Huang JJ. Biological agents for the treatment of uveitis. *Expert Opin Biol Ther*. 2012 Mar;12(3):311-28.
12. Jaffe GJ, Dick AD, Brézin AP, Nguyen QD, Thorne JE, Kestelyn P et al. Adalimumab in Patients with Active Noninfectious Uveitis. *N Engl J Med*. 2016 Sep 8;375(10):932-43.
13. Nguyen QD, Merrill PT, Jaffe GJ, Dick AD, Kurup SK, Sheppard J et al. Adalimumab for prevention of uveitic flare in patients with inactive non-infectious uveitis controlled by corticosteroids (VISUAL II): a multicentre, double-masked, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016 Sep 17;388(10050):1183-92.
14. Wakefield D, McCluskey P, Wildner G, Thurau S, Carr G, Chee SP et al; pre-treatment assessment Review panel. Inflammatory eye disease: Pre-treatment assessment of patients prior to commencing immunosuppressive and biologic therapy: Recommendations from an expert committee. *Autoimmun Rev*. 2017 Mar;16(3):213-222.
15. Yates WB, Vajdic CM, Na R, McCluskey PJ, Wakefield D. Malignancy risk in patients with inflammatory eye disease treated with systemic immunosuppressive therapy: a tertiary referral cohort study. *Ophthalmology*. 2015 Feb;122(2):265-73.
16. Fabiani C, Sota J, Vitale A, Emmi G, Vannozzi L, Bacherini D et al. Ten-Year Retention Rate of Infliximab in Patients with Behçet's Disease-Related Uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2019;27(1):34-39.
17. Kruh JN, Yang P, Suelves AM, Foster CS. Infliximab for the treatment of refractory noninfectious Uveitis: a study of 88 patients with long-term follow-up. *Ophthalmology*. 2014 Jan;121(1):358-364.
18. Horton S, Jones AP, Guly CM, Hardwick B, Beresford MW, Lee RW et al. Adalimumab in Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis: 5-Year Follow-up of the Bristol Participants of the SYCAMORE Trial. *Am J Ophthalmol*. 2019 Nov;207:170-174.
19. Lee J, Koreishi AF, Zumpf KB, Minkus CL, Goldstein DA. Success of Weekly Adalimumab in Refractory Ocular Inflammatory Disease. *Ophthalmology*. 2020 Oct;127(10):1431-1433.
20. Fabiani C, Vitale A, Rigante D, Emmi G, Bitossi A, Lopalco G et al. Comparative efficacy between adalimumab and infliximab in the treatment of non-infectious intermediate uveitis, posterior uveitis, and panuveitis: a retrospective observational study of 107 patients. *Clin Rheumatol*. 2019 Feb;38(2):407-415.
21. van Bentum RE, Heslinga SC, Nurmohamed MT, Gerards AH, Griep EN, Koehorst CBJM et al. Reduced Occurrence Rate of Acute Anterior Uveitis in Ankylosing Spondylitis Treated with Golimumab - The GO-EASY Study. *J Rheumatol*. 2019 Feb;46(2):153-159.
22. Tosi GM, Sota J, Vitale A, Rigante D, Emmi G, Lopalco G et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol and golimumab in the treatment of non-infectious uveitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2019 Jul-Aug;37(4):680-683.
23. Klotsche J, Niewerth M, Haas JP, Huppertz HI, Zink A, Homeff G, Minden K. Long-term safety of etanercept and adalimumab compared to methotrexate in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA). *Ann Rheum Dis*. 2016 May;75(5):855-61.
24. Fabiani C, Vitale A, Rigante D, Emmi G, Lopalco G, Di Scala G et al. The Presence of Uveitis Is Associated with a Sustained Response to the Interleukin (IL)-1 Inhibitors Anakinra and Canakinumab in Behçet's Disease. *Ocul Immunol Inflamm*. 2020;28(2):298-304.

25. Tugal-Tutkun I, Pavesio C, De Cordoue A, Bernard-Poenu O, Gül A. Use of Gevokizumab in Patients with Behçet's Disease Uveitis: An International, Randomized, Double-Masked, Placebo-Controlled Study and Open-Label Extension Study. *Ocul Immunol Inflamm.* 2018;26(7):1023-1033.
26. Wroblewski K, Sen HN, Yeh S, Faia L, Li Z, Sran P et al. Long-term dalcizumab therapy for the treatment of noninfectious ocular inflammatory disease. *Can J Ophthalmol.* 2011 Aug;46(4):322-8.
27. Sepah YJ, Sadiq MA, Chu DS, Dacey M, Gallemore R, Dayani P et al. Primary (Month-6) Outcomes of the STOP-Uveitis Study: Evaluating the Safety, Tolerability, and Efficacy of Tocilizumab in Patients With Noninfectious Uveitis. *Am J Ophthalmol.* 2017 Nov;183:71-80.
28. Ramanan AV, Dick AD, Guly C, McKay A, Jones AP, Hardwick B et al; APTITUDE Trial Management Group. Tocilizumab in patients with anti-TNF refractory juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis (APTITUDE): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Rheumatol.* 2020 Feb 7;2(3):e135-e141.
29. Heissigerová J, Callanan D, de Smet MD, Srivastava SK, Karkanová M, Garcia-Garcia O et al. Efficacy and Safety of Sarilumab for the Treatment of Posterior Segment Noninfectious Uveitis (SARIL-NIU):: The Phase 2 SATURN Study. *Ophthalmology.* 2019 Mar;126(3):428-437.
30. Letko E, Yeh S, Foster CS, Pleyer U, Brigell M, Grosskreutz CL; AIN457A2208 Study Group. Efficacy and safety of intravenous secukinumab in noninfectious uveitis requiring steroid-sparing immunosuppressive therapy. *Ophthalmology.* 2015 May;122(5):939-48.
31. Mugheddu C, Atzori L, Del Piano M, Lappi A, Pau M, Murgia S et al. Successful ustekinumab treatment of noninfectious uveitis and concomitant severe psoriatic arthritis and plaque psoriasis. *Dermatol Ther.* 2017 Sep;30(5).
32. Lasave AF, You C, Ma L, Abusamra K, Lamba N, Valdes Navarro M et al. LONG-TERM OUTCOMES OF RITUXIMAB THERAPY IN PATIENTS WITH NONINFECTIOUS POSTERIOR UVEITIS REFRACTORY TO CONVENTIONAL IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY. *Retina.* 2018 Feb;38(2):395-402.
33. Birolo C, Zannin ME, Arsenyeva S, Cimaz R, Misericchi E, Dubko M et al. Comparable Efficacy of Abatacept Used as First-line or Second-line Biological Agent for Severe Juvenile Idiopathic Arthritis-related Uveitis. *J Rheumatol.* 2016 Nov;43(11):2068-2073.
34. Eser-Ozturk H, Sullu Y. The Results of Interferon-Alpha Treatment in Behçet Uveitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2020 Apr 2;28(3):498-504.
35. Celiker H, Kazokoglu H, Direskeneli H. Long-Term Efficacy of Pegylated Interferon Alpha-2b in Behçet's Uveitis: A Small Case Series. *Ocul Immunol Inflamm.* 2019;27(1):15-22.
36. Velazquez-Villoria D, Macia-Badia C, Segura-García A, Pastor Idoate S, Arcos-Algaba G, Velez-Escola L, García-Arumí J. Efficacy of immunomodulatory therapy with interferon- β or glatiramer acetate on multiple sclerosis-associated uveitis. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2017 Jun;92(6):273-279. English, Spanish.
37. Bauermann P, Heiligenhaus A, Heinz C. Effect of Janus Kinase Inhibitor Treatment on Anterior Uveitis and Associated Macular Edema in an Adult Patient with Juvenile Idiopathic Arthritis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2019;27(8):1232-1234.
38. Garcia-Geremias M, Carreño E, Epps SJ, Lee RW, Dick AD. Clinical outcomes of intravenous immunoglobulin therapy in refractory uveitis. *Int Ophthalmol.* 2015 Apr;35(2):281-5.