

## Вікова макулярна дегенерація: лікування та профілактика

Автор:

Jorge G Arroyo, MD, MPH

Редактори:

Jonathan Trobe, MD

Kenneth E Schmader, MD

Головний редактор:

Daniel J Sullivan, MD, MPH

Огляд літератури, що проходить через: Березень 2018 р. | Ця тема оновлена: 22 лютого 2018 р.

ВСТУП – Порушення зору є основною проблемою для здоров'я людей похилого віку й має значний вплив на функціональний стан та якість життя. Порушення зору обмежує здатність безпечно керувати автомобілем і пов'язане з підвищенням частоти падінь та переломів стегна [1–3]. Зростаюча кількість людей похилого віку в популяції підкреслює важливість цієї проблеми (див. «Підхід до оцінки старших водіїв» і «Падіння у літніх людей: фактори ризику та оцінки пацієнтів»).

Вікова макулярна дегенерація (ВМД) є провідною причиною сліпоти та важких порушень зору у дорослих у промислово розвинених країнах [4]. Інші поширені причини порушення зору у людей похилого віку [5–7] (див. «Катаракта у дорослих» і «Відкритокутова глаукома: епідеміологія, клінічна картина та діагностика» і «Діабетична ретинопатія: профілактика та лікування»):

- Пресбіопія
- Катаракта
- Глаукома
- Діабетична ретинопатія

Лікування та профілактика ВМД будуть розглянуті тут. Лікування залежить від типу ВМД: суха (атрофічна або неексудативна) або волога (неоваскулярна

або ексудативна). Ці теми визначені окремо (див. «Вікова макулярна дегенерація: клінічні форми, етіологія та діагностика», розділ «Визначення та класифікація»).

Етіологія та діагностика ВМД розглядаються окремо (див. «Вікова макулярна дегенерація: клінічні прояви, етіологія та діагностика»).

**ЛІКУВАННЯ СУХОЇ ВМД** – Суха вікова макулярна дегенерація (ВМД) прогресує повільно протягом багатьох років і часто менше загрожує зору, ніж волога ВМД. Куріння може збільшити ризик прогресування до розвиненої ВМД. Отже, пацієнтів з ВМД особливо слід закликати покинути курити. Проте не існує перевіреного ефективного лікування сухої ВМД [8]. Всі антиоксиданти, цинк і лазерна терапія були випробувані.

У пацієнтів із сухою ВМД може розвинутися волога ВМД. Дослідження популяції хворих із сухою ВМД свідчить про розвиток вологої ВМД у 7,1 % протягом п'яти років [9]. Вищий ступінь прогресування (від 13 до 18 % на три роки) повідомлявся у хворих з білатеральними м'якими друзами, що відобразилося більш важким захворюванням [10] (див. «Вікова макулярна дегенерація: клінічне уявлення, етіологія та діагностика»).

Вітаміни з антиоксидантами та цинк. За результатами досліджень вікових захворювань очей (AREDS) ми пропонуємо лікування антиоксидантними вітамінами плюс цинк для пацієнтів з екстенсивними друзами середнього розміру принаймні однією великою друзою або нецентральною географічною атрофією в одному або обидвох очах [11]. Оригінальна композиція AREDS містила відносно високі дози вітамінів А, С і бета-каротину плюс цинк. Проте бета-каротин був пов'язаний з підвищеним ризиком раку легень, особливо у курців [12, 13]. Було показано, що альтернативна схема, в якій лютеїн і зеаксантин замінюють бета-каротин, однаково ефективна в наступному дослідженні AREDS2 [14]. Тепер ми пропонуємо лікування препаратом AREDS2, що містить лютеїн і зеаксантин замість бета-каротину. Оригінальне формулювання є прийнятною альтернативою для тих, хто не курить.

Антиоксиданти були висунуті гіпотезами про запобігання пошкодженню клітин у сітківці, обмежуючи вплив вільних радикалів, що утворюються в процесі поглинання світла [15]. Вплив вітамінів С, Е і бета-каротину та антиоксидантного мінерального цинку змінюється у пацієнтів з ВМД, залежно від тяжкості захворювання.

У дослідженні AREDS, 3640 суб'єктів (віком від 55 до 80 років) оцінювалися та призначалися для таких категорій [11]:

- Категорія перша – не ВМД
- Друга категорія – легка або погранична ВМД
- Третя категорія – помірна суха ВМД
- Четверта категорія – Розвинена суха ВМД (географічна атрофія з втягненням макули) або волога ВМД (хоріоїдальна неоваскуляризація).

Учасники були випадковим чином призначені до однієї з чотирьох груп лікування: антиоксидантами (вітамін С 500 мг, вітамін Е 400 міжнародних одиниць, бета-каротин 15 мг); цинком (оксид цинку 80 мг і оксид міді 2 мг); антиоксидантами плюс цинком; або плацебо. Протягом середнього періоду спостереження 6,3 роки, були виявлені наступні дані:

- Пацієнти, які не мають ВМД (перша категорія), або легкі та граничні ВМД (категорія 2), не отримали ефекту від антиоксидантних та / або цинкових добавок.

- Антиоксиданти плюс цинк, порівняно з плацебо, знизили ризик прогресування до розвиненої ВМД або втрати гостроти зору в хорошому оці (коефіцієнт ймовірності [OR] 0,66, 95 % СІ 0,47–0,91) у пацієнтів з помірною і розвиненою ВМД (категорії 3 і 4). Один цинк також був пов'язаний з меншим ризиком прогресування (OR 0,71, СІ 0,52–0,99). Зокрема, пацієнти з великими середніми друзами принаймні з однією великою друзою, або нецентральною географічною атрофією в одному або обох очах отримали ефект від лікування.

Ці висновки дозволяють припустити, що пацієнти з більш вираженою сухою ВМД можуть отримати користь від приймання антиоксидантів і цинку в дозах, що використовуються в дослідженні AREDS. Одинадцять хворих потребували лікування протягом 7 років, щоб запобігти прогресуванню в одному випадку

[11]. Однак, бета-каротин був пов'язаний з підвищеним ризиком раку легень, особливо у курців, а високі дози вітаміну Е можуть збільшити смертність від усіх причин та ризик серцевої недостатності (див. Розділ «Вміст вітамінів у профілактиці захворювань», розділ «Вітамін Е» та «Харчові антиоксиданти при ішемічній хворобі серця», розділ «Серцева недостатність» та «Застосування вітамінів у профілактиці захворювань», розділ «Зниження смертності від усіх причин» та «Куріння й інші можливі фактори ризику для раку легень», розділ «Додавання бета-каротину» та «Хіміопрофілактика раку легень»). У подальшому дослідженні AREDS2 було досліджено два питання: чи додавання додаткових антиоксидантів (каротиноїди лютеїну і зеаксантину й омега-3 жирних кислот [докозагексаєнову кислоту (ДГК) та ейкозапентаєнову кислоту (ЕПА)]) до складу вітаміну AREDS дозволить ще більше знизити ризик ВМД, і чи будуть ліквідація бета-каротину та зниження дози цинку впливати на ефективність [14]. У ході дослідження було встановлено, що додавання лютеїну, зеаксантину та / або омега-3 жирних кислот до оригінальної схеми AREDS не зменшує прогресування ранньої неексудативної ВМД. Підгрупу пацієнток вторинно рандомізували до однієї з чотирьох модифікованих режимів AREDS, які включали заміщення лютеїну й зеаксантину на бета-каротин і нижчу дозу цинку; ці модифікації не вплинули на прогресування ВМД. Крім того, системний огляд двох рандомізованих досліджень показав, що додавання омега-3 жирних кислот у пацієнтів з ВМД не знижує ризику прогресування до розвиненої ВМД [16].

Лазерна терапія. Рекомендуємо, щоб пацієнти з сухою ВМД не лікувалися лазерною терапією за межами клінічних досліджень. Кілька досліджень вивчали ефективність лазеротерапії для профілактики прогресування у людей з високим ступенем ризику. Хоча ранні рандомізовані дослідження показали, що лазерна терапія призводить до незначного поліпшення гостроти зору [17–19], в подальших дослідженнях спостерігали підвищені показники хоріоїдальної неоваскуляризації [20, 21] або відсутність ефекту [22]. Системний огляд дев'яти рандомізованих досліджень показав, що лазерна фотокоагуляція друз призводить до зменшення друз, але не зменшує ризик хоріоїдальної

неоваскуляризації або втрати зору, і не призводить до зниження розвитку географічної атрофії [23].

Дослідження стовбурової терапії. Проспективне дослідження у дев'яти пацієнтів з атрофічною ВМД (середній вік 77 років) показало, що субретинальна трансплантація ембріональних стовбурових клітин, отриманих з епітеліальних клітин сітківки людини, поліпшила гостроту зору через 12 місяців у лікованому оці порівняно з нелікованим оком [24].

Системна імуносупресія вводилася протягом 13 тижнів, були побічні ефекти, пов'язані з імуносупресією та катарактою, хоча процедура загалом добре переносилася і за пацієнтами спостерігали протягом трьох років. Ці дані підтверджують доказ концепції, але вони є лише попередніми, щоб запропонувати засоби лікування.

Використання аутологічних індукованих стовбурових клітин сітківки для вологої ВМД також було описано у одного пацієнта [25]. Процедура включала видалення неоваскулярної мембрани та трансплантацію клітин під сітківку. Через рік після хірургічного втручання, пересажені клітини були неушкоджені, максимальна гострота зору була стабільною, і був наявний кістозний макулярний набряк.

**ЛІКУВАННЯ ВОЛОГОЇ ВМД** – Ефективна терапія для ексудативної або вологої вікової макулярної дегенерації (ВМД) включає в себе інтравітреальну ін'єкцію анти-VEGF препарату, фотодинамічну терапію (ФДТ) та додавання вітамінів цинку й антиоксидантів. У рішенні щодо конкретної терапії слід враховувати вірогідність відновлення зору, що краще при менших, більш недавніх ураженнях, а також ризики різних терапій.

Загалом наш підхід такий:

- Для більшості хворих з ВМД та неоваскуляризацією ми рекомендуємо лікування інтравітреальним бевацізумабом, ранібізумабом або афліберцептом. ФДТ є альтернативою для пацієнтів, яким не можна вводити інтравітреальні інгібітори VEGF, і для хворих з хронічними ексудативними ураженнями, які зберегли зір в одному оці йнавіть чи зможуть досягти зору, з яким могли б читати, у другому оці.

- Ми також рекомендуємо, щоб пацієнти з вологою ВМД в одному чи обох очах отримували щоденні пероральні добавки, які відповідають дослідженню AREDS2 (містять вітамін С 500 мг, вітамін Е 400 міжнародних одиниць, лютеїн 10 мг, зеаксантин 2 мг, цинк 80 мг [як оксид цинку] і мідь 2 мг [як оксид міді]). Крім того, пацієнти, які не є курцями або колишніми курцями, можуть використовувати стандартну композицію AREDS, яка містить бета-каротин, а не лютеїн або зеаксантин (див. «Антиоксидантні вітаміни та цинк» вище.)

Ефективність та побічні ефекти цих терапій розглядаються нижче (див. «Ефективність інгібіторів VEGF та інгібіторних препаратів» та «Негативні наслідки інгібіторів VEGF»).

Інгібітори VEGF та інгібіторні препарати – VEGF – це сильний мітоген і чинник проникності судин, який відіграє ключову роль при неоваскуляризації. Інтравітреальне введення ліків, які інгібують VEGF, може обмежити прогресування ексудативної ВМД і стабілізувати або повернути втрату зору [26] (див. «Вікова макулярна дегенерація: клінічне уявлення, етіологія та діагностика», розділ «Патогенез»).

Було розроблено ряд молекул анти-VEGF, які можуть обмежувати деструктивні ефекти хоріоїдальних неоваскулярних мембран у пацієнтів з ВМД. Довготермінові дані рандомізованих досліджень доступні для інтравітреального ранібізумабу [27], і доступні дані щодо порівняння бевацізумабу з ранібізумабом [26, 28–30]. В рамках системного огляду 12 рандомізованих досліджень (5496 учасників), які оцінювали інгібітори VEGF, результати для бевацізумабу та ранібізумабу були подібними, і обоє поліпшували гостроту зору, морфологічні показники порівняно з плацебо [26]. Інший огляд робить висновок, що інтравітреальне введення ранібізумабу кожні чотири тижні, бевацізумабу (off-label) – кожні чотири тижні, або афліберцепту – кожні вісім тижнів, мабуть, мають аналогічну ефективність при лікуванні вологої ВМД [31]. Зважаючи на суттєву різницю в вартості між бевацізумабом і ранібізумабом або афліберцептом, у США все більше зростає використання off-label бевацізумабу (у відповідних дозах препарату для інтравітреальних ін'єкцій). Більш старший

інгібітор VEGF, пегаптаніб, був дещо менш ефективним, ніж ранібізумаб чи бевацізумаб, і зараз він застосовується рідко.

Затримка початку VEGF терапії (більше ніж на 21 тиждень порівняно з менш ніж 7 тижнями) після перших симптомів вологої ВМД була пов'язана з більш низькими показниками гостроти зору [32].

Довгострокові серцево-судинні реакції на ці препарати при лікуванні ВМД невідомі [33]. Системні рівні виявляються після інтравітреальної ін'єкції або ранібізумабу, або бевацізумабу, що теоретично може збільшити ризик судинних ускладнень. Необхідні подальші дослідження, щоб визначити, чи є підвищений ризик, але клініцистам слід зважати на ці дані при застосуванні інгібіторів VEGF у пацієнтів, які мають підвищений ризик геморагічного інсульту або інші серйозні кровотечі чи випадки тромбозів [34] (див. «Огляд інгібіторів ангіогенезу», розділ «Фактор росту ендотелію судин» та «Негативні наслідки інгібіторів VEGF» далі).

Ефективність інгібіторів VEGF та інгібіторних препаратів

Ранібізумаб – ранібізумаб є рекомбінантним людським моноклональним антитілом, специфічним для VEGF [35, 36]. Звичайне дозування інтравітреального ранібізумабу для лікування вологих ВМД становить 0,5 мг за допомогою інтравітреальної ін'єкції кожного місяця для трьох ін'єкцій з наступним плановим або змінним лікуванням (див. «Графіки лікування для інгібіторів VEGF» далі).

Кілька рандомізованих досліджень пацієнтів з вологою ВМД показали ефективність [37–43]:

- Дослідження MARINA випадковим чином призначило 716 пацієнтів з вологою ВМД на 24-місячні ін'єкції з ранібізумабом 0,3 мг, ранібізумабом 0,5 мг або ін'єкцією плацебо [37]. Через рік пацієнти, які отримували ранібізумаб 0,3 мг або 0,5 мг, втратили менше ніж 15 літер із вихідної гостроти зору (95 і 95 % проти 62 % в ін'єкції з плацебо), а більшість пацієнтів, які отримували ранібізумаб, покращили гостроту зору принаймні на 15 літер (25 і 34 % проти 5 %). Також спостерігалось суттєве поліпшення зорових функцій у пацієнтів, що лікувалися

ранібізумабом порівняно із зниженням у групі плацебо, як це було оцінено анкетною протягом 12 місяців [38].

Ефекти підтримувалися протягом двох років і підтверджувалися даними зменшення перебігу на флюоресцентній ангіограмі та зниження фіброзу на оптичній когерентній томографії (ОКТ) [39].

- Дослідження ANCHOR рандомізовано призначало 423 пацієнтів з вологою ВМД на інтравітреальне введення ранібізумабу (0,3 або 0,5 мг) або ФДТ з вертепорфіном [40]. Через рік більшість пацієнтів, які отримували ранібізумаб з 0,3 або 0,5 мг, втратили менш ніж 15 літер гостроти зору (94 і 96 % проти 64 % вертепорфіну) та покращили гостроту зору щонайменше на 15 літер (36 та 40 % проти 6 %). Результати були подібними при дворічному спостереженні [41]. Результати відповіді на ранібізумаб були кращими від вихідної гостроти зору, менша за розміром хоріоїдальна неоваскуляризація та молодший вік пацієнта [42].

Наступні спостереження впродовж семи років (в середньому 7,3 років, від 6,3 до 8,5 років) пацієнтів, які брали участь у дослідженнях MARINA або ANCHOR, виявили, що 37 % досягнуло первинної найкращої гостроти зору 20/70, і 37 % мали максимальну гостроту зору 20/200 або гірше [27]. Порівняно з вихідним рівнем при вступі до дослідження гострота зору зменшилася на 15 або більше літер у однієї третьої пацієнтів, і половина очей була стабільною. У тій же групі прогрес макулярної атрофії був виявлений у більшості пацієнтів із лікуванням, і ступінь атрофії був основним визначником результатів гостроти зору через сім років після терапії ранібізумабом (з початковими графіками дозування частіше, ніж використовуються тепер) [44].

Бевацізумаб – бевацізумаб і ранібізумаб є тісно пов'язаними антитілами. Ранібізумаб є, по суті, фрагментом антитіла (Fab-фрагмент) бевацізумабу з деякими змінами в амінокислотній послідовності, що збільшує зв'язування VEGF [45]. Бевацізумаб схвалений у Сполучених Штатах як внутрішньовенна інфузія для системної терапії колоректального раку. Проте лікування інтравітреальним бевацізумабом при ВМД набагато дешевше, ніж лікування інтравітреальним ранібізумабом (50 доларів США порівняно з 1950 доларами за ін'єкцію) [46, 47],



й інтравітреальний бевацізумаб все частіше вводять як off-label препарат в США [48].

Результати рандомізованих досліджень, що порівнювали інтравітреальні бевацізумаб і ранібізумаб, не виявили різниці гостроти зору при лікуванні вологих ВМД [28, 49]. У дослідженні САТТ (the Comparison of AMD Treatment Trial) 1185 пацієнтів з вологою ВМД рандомізовано було віднесено до однієї з чотирьох груп: інтравітреальні ін'єкції бевацізумабу (1,25 мг) або ранібізумабу (0,5 мг), при потребі кожен препарат вводили щомісячно [49]. При дворічному спостереженні не було різниці в середній зміні гостроти зору у первинному або у вторинних результатах, включаючи зміну гостроти зору щонайменше на п'ять літер; спостерігалось менше успішності в гостроті зору у групах, яким вводився препарат при потребі, порівняно з групами із щомісячними ін'єкціями. Більш серйозні побічні ефекти, пов'язані з бевацізумабом, ніж з ранібізумабом (39,3 % проти 31,7 %), хоча відсоток смертності та атеротромботичних випадків однаковий. У другому дослідженні з аналогічним протоколом, IVAN, було зараховано 610 пацієнтів і встановлено, що при первинному результаті найкращої гостроти зору протягом двох років, показники у групі бевацізумабу не були ні нижчими, ні вищими ніж у ранібізумабу [28]. Не було різниці в показниках смертності, атеротромботичних випадків або в госпіталізації між двома препаратами. Метааналіз, який об'єднує результати однорічних даних дослідження САТТ та дворічних даних дослідження IVAN, показав, що бевацізумаб не був гіршим за ранібізумаб при оцінці гостроти зору [28]; Додаткові рандомізовані дослідження, що порівнювали ці два препарати за два роки, також показали, не нижчу [29] або еквівалентну ефективність [50] бевацізумабу.

Пегаптаніб – Інтравітреальний пегаптаніб був першим інгібітором VEGF, який був схвалений Управлінням з контролю за продуктами та ліками США (FDA) для лікування ВМД. Незважаючи на те, що у рандомізованих дослідженнях, порівняно з плацебо, гострота зору була кращою у пацієнтів, які отримували пегаптаніб [51, 52], інші інтравітреальні анти- VEGF препарати забезпечують

більшу ефективність з меншою токсичністю, а пегаптаніб рідко використовується при ВМД (див. «Негативні наслідки інгібіторів VEGF» далі).

Афліберцепт – Афліберцепт, рекомбінантний синтетичний білок, який конкурує за зв'язування VEGF і, отже, має подібний вплив до інгібіторів VEGF, – це найновіший препарат, який повинен бути схвалений FDA для лікування пацієнтів з вологою ВМД [53].

У двох рандомізованих дослідженнях у 2419 дорослих пацієнтів з вологою ВМД, дослідили, що інтравітреальний афліберцепт (0,5 мг на місяць, 2,0 мг на місяць або 2,0 мг кожні два місяці) був таким же ефективним для поліпшення гостроти зору на один-два роки, як і інтравітреальний ранібізумаб 0,5 мг щомісяця [54, 55].

Афліберцепт не порівнювався безпосередньо з бевацізумабом, що є менш дорогим. У проспективному дослідженні 49 пацієнтів з ВМД, резистентною до ранібізумабу, афліберцепт протягом 24 тижнів покращив гостроту зору на сім літер, хоча збереження поліпшення впродовж більш тривалого періоду невідоме [56]. Афліберцепт є менш дорогим, ніж ранібізумаб, і дозволяє рідше дозувати (кожні два місяці).

Графік лікування для інгібіторів VEGF. Оптимальна частота ін'єкцій інгібіторів VEGF невідома, хоча обидва дослідження MARINA та ANCHOR оцінювали щомісячні інтравітреальні ін'єкції. Один загальноприйнятий графік застосування ранібізумабу та бевацізумабу: щомісячні ін'єкції протягом 3–6 місяців, а потім – при потребі, визначається подальшою оцінкою активності захворювання. Графік афліберцепту – призначати три дози (по 2 мг) з інтервалом в чотири тижні, а потім – по 2 мг кожні вісім тижнів [57].

Кілька досліджень оцінили менш часте або індивідуальне дозування ранібізумабу або бевацізумабу. У дослідженні PIER 184 пацієнти з вологою ВМД були випадковим чином розподілені на інтравітреальні ранібізумаб 0,3 мг, ранібізумаб 0,5 мг або плацебо ін'єкції щомісяця протягом трьох місяців, а потім щоквартально з контролем через 12 місяців [58]. Пацієнти в обох групах лікування мали значно менше зниження гостроти зору, ніж плацебо (–1,6 і –0,2 літери проти –16,3 літери у контрольній групі). Проте, групи лікування мали

певну втрату зору, порівнюючи гостроту зору на 3 і 12 місяці, що свідчить про те, що деякі пацієнти могли скористатися частішим лікуванням. Дослідження, що спостерігали пацієнтів, які отримували бевацізумаб щомісяця протягом трьох місяців, показали, що потовщення фовеоли, яке поліпшилося протягом курсу лікування, погіршувалося протягом наступних трьох місяців без лікування [59].

Кілька досліджень показали, що при переривчастому застосуванні (при потребі, керуючись результатами ОКТ), ранібіумабу або бевацізумабу порівняно з щомісячними ін'єкціями, еквівалентне поліпшення гостроти зору було досягнуто, але потребувалося менше ін'єкцій [60–64]. Однак дослідження САТТ та метааналіз досліджень САТТ та IVAN [28] показали невелике зниження рівня гостроти зору порівняно з щомісячним лікуванням, хоча різниця, ймовірно, не є клінічно значущою [49]. Крім того, в дослідженні САТТ було виявлено збільшення смертності у пацієнтів, які отримували переривчасті, а не щомісячні ін'єкції, і підвищення загрози безпеки при періодичному дозуванні [28]. Через чотири роки спостереження групи пацієнтів (600 очей), які отримували різну дозу ранібіумабу, одна п'ята частина пацієнтів, лікування яких було призупинено через неактивне захворювання, вимагала відновлення терапії, що свідчить про необхідність постійного безперервного дозування [65].

Альтернативним режимом до дозування, коли це необхідно, є схема «лікування та розширення», в якій після первинного лікування та стабілізації інтервали для спостереження та лікування пацієнтів коригуються на основі клінічних даних. Інтервали продовжуються на два тижні, якщо неоваскулярна активність відсутня і скорочуються на два тижні, якщо спостерігається рідина або крововилив; анти-VEGF-препарати вводять під час кожного візиту, незалежно від активності захворювання, тому не спостерігається тривалого припинення лікування. Бевацізумаб і ранібіумаб є однаково ефективними, коли вводяться в режимі лікування та розширення [66]. Кілька тривалих групових досліджень продемонстрували, що схеми «лікування та розширення» можуть зменшити кількість ін'єкцій протягом року та кількість клінічних візитів, зберігаючи поліпшення гостроти зору, порівняно з іншими схемами лікування [67–70].

Було повідомлено про тахіфілаксію до інгібіторів VEGF (2 % в одній групі), і є гіпотеза, що графіки лікування, що дозволяють виконувати переривчасті, а не безперервні цикли ін'єкцій, можуть зменшити ризик тахіфілаксії [71].

У ретроспективному дослідженні, яке включало багато країн і вивчало реакції на інгібітори VEGF (переважно на ранібізумаб) у пацієнтів з ВМД, які не беруть участь у рандомізованому дослідженні, гострота зору покращилася протягом перших трьох місяців після введення лікарських засобів [72]. Проте початкове поліпшення гостроти зору не було стійке, з подальшим зниженням, корелюючим із кількістю введень, отриманих пацієнтами (в середньому 5,0 протягом першого року та 2,2 протягом другого року).

Побічні реакції інгібіторів VEGF – короточасні несприятливі ефекти (очні та неочні) інтравітреального ранібізумабу та бевацізумабу виглядають подібними. Відсутні дані про довготривалі побічні реакції інгібіторів VEGF.

У рандомізованих дослідженнях, описаних вище, очні побічні реакції включали енд офтальміт (від 0,6 до 1,3 %) і важкий увеїт (1,3 %) [39, 41, 51, 73, 74]. У базі даних дослідження 88, 150 інтравітреальних ін'єкцій при ВМД інфекційний енд офтальміт розвинувся в 0,020 % процедур [75]. Ризик не збільшувався з кожною послідовною ін'єкцією, і не виявлено різниці між типами анти-VEGF-препаратів. Неінфекційний енд офтальміт розвинувся у 0,012 % процедур. Частота неінфекційного енд офтальміту була більшою для бевацізумабу порівняно з ранібізумабом та афліберцептом. Зниження гостроти зору > 2 рядків через 12 місяців після інфекційного та неінфекційного енд офтальміту склало 31 і 25 %, відповідно.

Підвищення внутрішньоочного тиску (ВОТ) також повідомлялося в рандомізованих дослідженнях, але було тимчасовим, тривало протягом години після ін'єкції [76]. Проте два невеликих ретроспективних групових дослідження показали зв'язок між інтравітреальними анти-VEGF-ін'єкціями та підвищеним ризиком виникнення стійкого підвищення ВОТ (спостерігалось в 11,6 проти 5,3 % лікованих анти- VEGF і контрольних, відповідно) [77, 78]. Іншими очними побічними реакціями, що траплялися частіше, ніж у групі плацебо, були: біль у ділянці очей, плаваючі помутніння, точковий кератит, катаракта, вітреальні

помутніння, запалення передньої камери, порушення зору, набряк рогівки [51]. Дані спонсорованих клінічних досліджень афліберцепту також продемонстрували офтальмологічні побічні ефекти, такі як біль в очах, кон'юнктивальні крововиливи, вітреальні помутніння, утворення катаракти та підвищений ВОТ [54].

Серцево-судинні реакції цих препаратів при лікуванні ВМД невизначені [33, 79]. У дослідженні SAILOR інтравітреального ранібіумабу при вологій ВМД, інсульт спостерігався, переважно, у пацієнтів, які отримували 0,5 мг проти 0,3 мг ранібіумабу (відповідно 1,2 проти 0,3 %) [80]. У подальшому об'єднаному аналізі п'яти досліджень ризик інсульту суттєво не підвищувався у пацієнтів, які отримували ранібіумаб 0,3 мг порівняно з контрольною групою (коефіцієнт ймовірності [OR] 1,2, 95 % CI 0,4–4,4) [81]. Пацієнти, які отримували ранібіумаб 0,5 мг проти контрольного препарату, мали трохи підвищений ризик інсульту (OR 2,2, 95 % CI 0,8–7,1), що не було статистично значущим.

Однак рівень інсульту в обох групах був нижчим, ніж очікувалося, і клінічне значення різниці, пов'язаної з дозою, невизначене.

Є кілька досліджень, що порівнюють побічні ефекти інгібіторів VEGF. У одному рандомізованому дослідженні 1208 пацієнтів, яке порівнювало інтравітреальні ін'єкції беваціумабу з ранібіумабом, частота серйозних побічних ефектів була значно вищою у беваціумабу, ніж у ранібіумабу (24 проти 19 %), в основному через госпіталізацію при інфекціях (наприклад, пневмонія та інфекції сечовивідних шляхів) і шлунково-кишкові розлади (наприклад, кровотеча, нудота і блювання) [82]. Рівні інсульту, інфаркту міокарда та смертності в обох групах були подібними. Необов'язково, що більша кількість серйозних побічних ефектів беваціумабу є клінічно значущою та відображає справжню різницю в ризику.

Необхідні подальші дослідження, щоб визначити, чи існує підвищений ризик розвитку інсульту, але клініцистам слід усвідомлювати цю стурбованість при застосуванні інгібіторів VEGF у пацієнтів із підвищеним ризиком інсульту [34].

Безпека у пацієнтів, які приймають антикоагулянти або антитромбоцитарні препарати. Ризик кровотечі у зв'язку із інтравітреальними ін'єкціями у пацієнтів,

що приймають антикоагулянти, здається мінімальним, і не потрібно припиняти антикоагуляції перед ін'єкцією. Не було повідомлено про геморагічні ускладнення, про які повідомляли декілька пацієнтів, що приймали антикоагулянтні або антитромбоцитарні препарати, та отримували інтравітреальні ін'єкції інгібіторів VEGF [83,84].

Антиоксидантні вітаміни та цинк. Ми пропонуємо лікування добавками в таких добових дозах: вітамін С 500 мг, вітамін Е 400 міжнародних одиниць, 10 мг лютеїну, 2 мг зеаксантину, 80 мг цинку (як оксиду цинку) та 2 мг міді (у вигляді оксиду міді). Бета-каротин 15 мг може використовуватися замість лютеїну та зеаксантину у тих, хто не курить. Індивідуальні компоненти вітамінів і цинку змінюються залежно від даного полівітамінного препарату (NIH Dietary Supplement Label Database).

У метааналізі 2017 р. антиоксидантні полівітаміни зменшили ймовірність прогресування до пізньої ВМД (OR 0,72, 95 % CI 0,58–0,90, три дослідження, свідчення середньої якості) [85]. До цього систематичного огляду були включені дослідження AREDS та AREDS2, які представляли більшість поданих доказів [11,14].

Дослідження AREDS виявило статистично значущу перевагу антиоксидантів (вітаміни С, Е і бета-каротин) плюс цинк при прогресуванні ранньої ВМД в одному оці у пацієнтів з вологою ВМД або втратою зору через ВМД в іншому оці [11]. Згодом, в ході дослідження AREDS2, було встановлено, що заміщення лютеїну та зеаксантину на бета-каротин і використання меншої дози цинку не впливало на ефективність лікування [14]. Бета-каротин асоціюється з підвищеним ризиком виникнення раку легенів та, можливо, підвищеного ризику ішемічної хвороби серця, особливо у курців [86] (див. «Антиоксидантні вітаміни та цинк» вище.) Попередні результати показують, що певні аллелі ризику для ВМД (CHF та ARMS2) можуть впливати на переважну реакцію на цинк або антиоксидантні вітаміни [87]. Проте подальші підтвердження необхідні для визначення ролі генотипів на орієнтовне лікування. Заява Американської академії офтальмології рекомендує, що до розробки стратегії лікування, результати генотипу принесли б користь в опублікованих клінічних

дослідженнях, визначення генотипу слід обмежувати пацієнтами, які беруть участь у дослідницьких випробуваннях [88] (див. «Вікова макулярна дегенерація: клінічна форма, етіологія та діагностика», розділ «Генетичні фактори»). Фотодинамічна терапія – ФДТ передбачає внутрішньовенне введення фотосенсибілізуючого барвника вертепорфіну безпосередньо перед лікуванням фотоактиваційним лазером, що застосовується через око за допомогою спеціальної контактної лінзи. Активованій барвник утворює реактивні вільні радикали, які пошкоджують судинний ендотелій і призводять до тромбозу неоваскулярної тканини, яка утримує барвник більш активно, ніж звичайні судини. Проте ці судини часто відновлюються [89, 90]. Як приклад, у одному дослідженні 33 % з 108 очей показали підтвердження рецидиву хоріоїдальної неоваскуляризації через 18 місяців після курсу ФДТ [91]. Повторне лікування з ФДТ безпечно [92, 93]. Роль ФДТ зменшилася з посиленням застосування анти-VEGF-терапії. Ми пропонуємо ФДТ (з або без інтравітреального бевацізумабу, афліберцепту або ранібізумабу) для пацієнтів, які не відповідають на початкову анти-VEGF терапію. До проведення анти-VEGF-терапії ФДТ, насамперед, була показана у пацієнтів з субфовеальною неоваскулярною мембраною, у яких лікування звичайним лазером було протипоказано через ятрогенну скотому. Аналіз двох рандомізованих досліджень (609 пацієнтів) та наступний системний огляд трьох досліджень (1022 пацієнтів) показали, що порівняно з плацебо, ФДТ була пов'язана з меншою втратою зору за один рік [89, 94]. Гострота зору залишалася відносно стабільною протягом трьох років спостереження [92].

Фотокоагуляція термічного лазера – з наявністю нових фармакологічних методів лікування, ризику розвитку скотоми та втрати зору при фотокоагуляції, лазерна фотокоагуляція при хоріоїдальній неоваскуляризації рідко рекомендується [95]. Фотокоагуляція термічного лазера використовує порівняно високу інтенсивність теплової лазерної енергії для коагуляції патологічної хоріоїдальної неоваскулярної мембрани. Негативним наслідком цього лікування є фокусне пошкодження покривної сітківки з утворенням постійної сліпої плями. Отже, якщо застосовувати, то це лікування повинно обмежуватися дуже маленькими вогнищами поза центральною макулою.

Інгібітори VEGF з ад'ювантною терапією – Два методи, що викликають оклюзію судин тканини-мішені, були досліджені як ад'ювантна терапія, яка застосовувалася в комбінації з інгібіцією VEGF. Транспупілярна термотерапія (ТТТ) забезпечує довжину хвилі біля інфрачервоного спектра через зіницю до тканини-мішені. При низьких дозах (136 мВт / мм) навколишня нейросенсорна сітківка не пошкоджується. ФДТ описана вище (див. «Фотодинамічна терапія» вище.)

У рандомізованому дослідженні комбінація ранібізумабу і вертепорфін ФДТ була ефективнішою, ніж ФДТ [96]. Комбінація ФДТ з бевацізумабом була ефективною у окремих серіях випадків, при проведенні рандомізованих досліджень [97–99]. Дослідження конфліктують з приводу того, чи інтравітреальний тріамцінолон у комбінації з ФДТ дає додаткову користь [100–103].

У рандомізованому дослідженні з плацебо контролем, 100 пацієнтам призначали щоквартально отримувати ТТТ з низькою дозою або плацебо ТТТ протягом двох років [104]. Пацієнти в групі ТТТ потребували меншого лікування ранібізумабом, порівняно з тими, хто в групі плацебо (середнє значення 8,0 і 6,3 протягом двох років). Не було різниці в корекції гостроти зору або зони ураження між групами.

Хірургія. Дві процедури були випробувані з обмеженими успіхами при ВМД: субмакулярна хірургія та операція з макулярної транслокації.

- Субмакулярна хірургія передбачає видалення патологічної субретинальної неоваскуляризації та великих субмакулярних крововиливів, якщо такі є. Клінічні випробування були значною мірою невтішними, демонструючи брак ефективності та високі показники відшарування сітківки [105–107]. Однак, субмакулярна хірургія може відігравати роль для пацієнтів з великими перипапілярними мембранами [108].

- Операція макулярної транслокації є експериментальною та включає переміщення макули до менш хворих ділянок сітківки у пацієнтів з субфовеальною хоріоїдальною неоваскуляризацією [109, 110]. Поява ефективної фармакологічної терапії обмежила використання цієї хірургічної моделі



пацієнтам з великими субмакулярними крововиливами або пацієнтам, які нечутливі до інгібіторів VEGF [111]. Хірургічні ризики є суттєвими (відшарування сітківки, проліферативна вітреоретинопатія, диплопія) [112].

Радіаційна терапія – Досліджено зовнішню променевою терапію у пацієнтів з ВМД. Метааналіз рандомізованих, контрольованих досліджень показав, що відсутні послідовні докази ефективності [113]. Довгострокова безпека променевої терапії невідома.

Візуальна допомога – Пацієнти з віковою макулярною дегенерацією (ВМД) можуть отримати користь від направлення до спеціалістів з низького зору та програм зорової реабілітації, а також використання різноманітних візуальних засобів для збільшення можливостей читання та мобільності. Такі комп'ютерні пристрої, як iPad, які дозволяють легко збільшувати текст та підсвічування з відмінним контрастом літер, часто корисні. За нашим досвідом, успіх візуальних засобів безпосередньо співвідноситься з мотивацією пацієнта. Імпантовані телескопічні лінзи були схвалені Управлінням США з харчових продуктів і лікарських препаратів (FDA) у 2010 році для використання у пацієнтів з макулярною патологією, які ще не мали хірургії катаракти [114]. Окрім високої вартості приладу та значних ризиків, пов'язаних з його імплантацією, він допомагає окремій кількості пацієнтів з порушенням зору.

**ПРОФІЛАКТИКА** – Здоровий спосіб життя може бути корисним для запобігання віковій макулярній дегенерації (ВМД).

Дієта – Враховуючи інші видимі переваги для здоров'я, доцільно підтримувати дієту, яка включає фрукти, овочі, рибу та горіхи. Співвідношення дієти та ризик розвитку ВМД оцінювалися в ряді спостережних досліджень (див. «Здорова дієта у дорослих»):

- У одному груповому дослідженні, здорова дієта була пов'язана з меншим ризиком розвитку ВМД після шести років спостереження, порівнюючи найвищі та найнижчі квінтилі здорової дієти, що базується на модифікованому 2005 року індексі здорового харчування [115].

- Серед осіб, що впродовж 13 років брали участь у дослідженні AREDS (Age-Related Eye Disease Study), ризик прогресування розвиненої ВМД був менший

для учасників, які дотримувалися середземноморської дієти, порівняно з тими, хто цього не робив; однак, дієтичне харчування не вплинуло на прогресування у пацієнтів, гомозиготних за алеля CFH Y402H [116].

- У деяких [117–119], але не у всіх дослідженнях [120–121] було виявлено зниження ризику виникнення ВМД шляхом споживання продуктів харчування, багатих на каротиноїди, в основному зеленими листовими овочами, вітаміном С, вітаміном Е та цинком. Одне дослідження показало, що більш високе споживання каротиноїдів підвищує ризик виникнення ВМД, навіть після контролю за курінням [121].

- У дослідженні Blue Mountains Eye Study було встановлено, що високе споживання овочів та дієтичних лютеїну та зеаксантину знижує ризик розвитку ВМД [121]. Контрольоване дослідження випадків, в якому брали участь учасники AREDS, виявило, що споживання дієтичного вмісту лютеїну та зеаксантину було зворотним чином пов'язане з неоваскулярною ВМД та географічною атрофією [122].

- Споживання риби було пов'язане зі зниженням ризику виникнення ВМД [1230–127]. У дослідженні учасників AREDS з білатеральними друзами, ризик прогресування до центральної географічної атрофії був нижчим у пацієнтів, які повідомляли про високе споживання дієтичних жирних кислот омега-3 [128]. Проте систематичний огляд не виявив рандомізованих досліджень, які стосуються застосування дієтичних добавок з омега-3 жирними кислотами для первинної профілактики ВМД [16].

- Тривале дослідження жінок у віком від 50 до 79 років виявило пряму асоціацію з дієтичними поліненасиченими жирами та зворотну асоціацію з споживанням мононенасичених жирних кислот та поширеність проміжних ВМД [129].

Харчові та вітамінні добавки. На підставі наявних даних вітаміни з антиоксидантами неефективні у профілактиці ВМД.

Метааналіз 2017 року не виявив впливу на розвиток ВМД з добавками вітаміну Е (коефіцієнт ризику 0,97, 95 % СІ від 0,90 до 1,06, чотири дослідження, якісні дані), бета-каротин (1,00 рр., 95 % СІ 0,88–1,14, два дослідження, високоякісні

докази) та вітамін С (RR 0,96, 95 % CI 0,79–1,18; одне дослідження; високоякісні докази) [130]. Використання полівітамінів було пов'язане з незначним підвищеним ризиком розвитку ВМД (RR 1,21, 95 % CI 1,02–1,43; докази середньої якості). Раніше метааналіз повідомляв аналогічні висновки з вітаміну А, вітаміну С, вітаміну Е, цинку, лютеїну, зеаксантину, альфа-каротину, бета-каротину, бета-криптоксантину та лікопену [131].

Препарати вітаміну В можуть мати деяку ефективність у профілактиці ВМД. У рандомізованому дослідженні, де оцінювалися вітаміни групи В, 5205 жінок із підвищеним ризиком серцево-судинних захворювань без ВМД на початку дослідження, рандомізовано були призначені для вітамінів групи В (фолієва кислота 2,5 мг / добу, піридоксин 50 мг / добу та ціанокобаламін 1 мг / добу) або плацебо [132]. Жінки в групі лікування мали менший ризик розвитку ВМД порівняно з групою плацебо. У середньому за 7,3 роки спостереження у 55 жінок у групі лікування та 82 у групі плацебо розвинулася ВМД (відносний ризик [RR] 0,66, 95 % CI 0,47–0,93). Цей ефект проявився через два роки. Якщо ці результати підтверджені в інших популяціях, препарати вітаміну В можуть бути корисним втручанням у профілактиці ВМД.

Фізична активність – Фізична активність має захисний ефект. У метааналізі спостережних досліджень у популяціях білих, більш високий рівень фізичної активності був пов'язаний з меншою ймовірністю розвитку ранньої ВМД (вісім досліджень, > 38 000 пацієнтів, OR 0,92, 95 % CI 0,86–0,98) та пізніх ВМД (сім досліджень, > 28 000 пацієнтів, OR 0,59, 95 % CI 0,49–0,72) [133].

Куріння – куріння збільшує ризик розвитку сухої та вологої ВМД. Асоціація куріння та ВМД обговорюється окремо (див. «Вікова макулярна дегенерація: клінічна форма, етіологія та діагностика», розділ «Фактори ризику»).

Курцям слід порадишити припинити курити для профілактики ВМД та інших захворювань (див. «Серцево-судинний ризик куріння та переваги припинення куріння»).

ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ ПАЦІЄНТІВ – UpToDate пропонує два типи навчальних матеріалів для пацієнтів – «Основи» та «Поза основою». Основні навчальні матеріали («The Basics») для пацієнтів написані простою мовою, на рівні 5–6-го

класів, і вони відповідають на чотири або п'ять ключових питань, які може мати пацієнт про свій стан. Ці статті найкраще підходять пацієнтам, які хочуть отримати загальний огляд, а також віддають перевагу коротким матеріалам, які легко читаються. Матеріали «Beyond the Basics» довші, більш доведені й більш деталізовані. Ці статті написані на рівні читання 10–12-го класів і є кращими для пацієнтів, які хочуть мати поглиблену інформацію та люблять деякий медичний жаргон.

Тут наведені навчальні статті для пацієнтів, які мають відношення до цієї теми. Ми радимо вам роздрукувати або надіслати ці теми електронною поштою своїм пацієнтам. (Також ви можете знайти статтю про навчання пацієнтів на різні теми шляхом пошуку за «інформація для пацієнта» («patient info») та ключовими словами).

- Основна тема (див. «Освіта пацієнта: Вікова макулярна дегенерація (Основи)» («Patient education: Age-related macular degeneration (The Basics)»))

#### РЕЗЮМЕ ТА РЕКОМЕНДАЦІЇ

- Лікування вікової макулярної дегенерації (ВМД) залежить від типу (див. «Лікування сухої ВМД» та «Лікування вологої ВМД» вище):

- Суха ВМД (атрофічна або неексудативна):

- Ми пропонуємо, щоб пацієнти з вираженими друзами середнього розміру, принаймні одна велика друза, або нецентральна географічна атрофія в одному або обох очах, приймали щоденно пероральні добавки (ступінь 2В). Вони повинні узгоджуватися з AREDS2 формулюванням (містить вітамін С 500 мг, вітамін Е 400 міжнародних одиниць, лютеїн 10 мг, зеаксантин 2 мг, цинк 80 мг (як оксиду цинку) і мідь 2 мг (як оксид міді). Крім того, пацієнти, які не є курцями або колишніми курцями, можуть використовувати стандартну композицію AREDS, яка містить бета-каротин, а не лютеїн або зеаксантин (див. «Антиоксидантні вітаміни та цинк» вище.)

- Пацієнти також можуть побажати розглянути можливість введення в клінічні випробування терапії, спрямованої на уповільнення прогресування ВМД. У Сполучених Штатах інформація про доступні дослідження доступна в базі клінічних досліджень уряду.

– Куріння може збільшити ризик прогресування до розвиненої ВМД. Отже, пацієнтів з ВМД слід заохочувати припинити курити (див. «Куріння» та «Огляд управління припиненням куріння у дорослих»).

- Волога ВМД (неоваскулярна чи ексудативна):

– Для більшості пацієнтів з ВМД та неоваскуляризацією ми рекомендуємо лікування інгібітором VEGF (наприклад, бевацизумабом, ранібізумабом, афліберцептом) (клас 1B). Фотодинамічна терапія є альтернативою для пацієнтів, яким не можна вводити інтравітреальний інгібітор VEGF, і для пацієнтів з хронічними ексудативними ураженнями, які зберегли зір в одному оці й навряд чи зможуть досягти зорового сприйняття у другому оці (див. «Інгібітори VEGF та інгібіторні препарати» та «Фотодинамічна терапія» вище).

– Ми також пропонуємо, щоб пацієнти з вологою ВМД в одному або обох очах отримували щоденні оральні добавки (клас 2B). Вони повинні відповідати композиції AREDS2 (містять вітамін С 500 мг, вітамін Е 400 міжнародних одиниць, лютеїн 10 мг, зеаксантин 2 мг, цинк 80 мг (як оксиду цинку) і 2 мг міді (як оксид міді)). Крім того, пацієнти, які не є курцями або колишніми курцями, можуть використовувати стандартну композицію AREDS, яка містить бета-каротин, а не лютеїн або зеаксантин (див. «Антиоксидантні вітаміни та цинк» вище).

- Консультування пацієнтів з метою припинити курити є важливою частиною профілактики ВМД, а також може зменшити ризик інших порушень, пов'язаних із курінням (див. «Куріння» та «Огляд управління припиненням куріння у дорослих»).

- Доступні докази не підтримують застосування антиоксидантів для запобігання або затримки появи ВМД у неуразених людей. Однак, враховуючи інші очевидні переваги для здоров'я, ми рекомендуємо дієту, яка включає фрукти, зелені листові овочі, рибу та горіхи (див. «Профілактика» вище.)

## Список літератури

1. Felson DT, Anderson JJ, Hannan MT, et al. Impaired vision and hip fracture. The Framingham Study. *J Am Geriatr Soc* 1989; 37:495.
2. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, et al. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med* 1995; 332:767.
3. Lord SR, Dayhew J. Visual risk factors for falls in older people. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49:508.
4. Bressler NM. Age-related macular degeneration is the leading cause of blindness... *JAMA* 2004; 291:1900.
5. Weih LM, VanNewkirk MR, McCarty CA, Taylor HR. Age-specific causes of bilateral visual impairment. *Arch Ophthalmol* 2000; 118:264.
6. Klaver CC, Wolfs RC, Vingerling JR, et al. Age-specific prevalence and causes of blindness and visual impairment in an older population: the Rotterdam Study. *Arch Ophthalmol* 1998; 116:653.
7. Hyman L. Epidemiology of eye disease in the elderly. *Eye (Lond)* 1987; 1 ( Pt 2):330.
8. Arroyo JG. A 76-year-old man with macular degeneration. *JAMA* 2006; 295:2394.
9. Klein R, Klein BE, Jensen SC, Meuer SM. The five-year incidence and progression of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1997; 104:7.
10. Holz FG, Wolfensberger TJ, Piguet B, et al. Bilateral macular drusen in age-related macular degeneration. Prognosis and risk factors. *Ophthalmology* 1994; 101:1522.
11. 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; 119:1417.
12. Druesne-Pecollo N, Latino-Martel P, Norat T, et al. Beta-carotene supplementation and cancer risk: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Int J Cancer* 2010; 127:172.
13. Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med* 1994; 330:1029.
14. Age-Related Eye Disease Study 2 Research Group. Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 309:2005.
15. Christen WG, Glynn RJ, Hennekens CH. Antioxidants and age-related eye disease. Current and future perspectives. *Ann Epidemiol* 1996; 6:60.
16. Lawrenson JG, Evans JR. Omega 3 fatty acids for preventing or slowing the progression of age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; :CD010015.
17. Olk RJ, Friberg TR, Stickney KL, et al. Therapeutic benefits of infrared (810-nm) diode laser macular grid photocoagulation in prophylactic treatment of nonexudative age-related macular degeneration: two-year results of a randomized pilot study. *Ophthalmology* 1999; 106:2082.

18. Ho AC, Maguire MG, Yoken J, et al. Laser-induced drusen reduction improves visual function at 1 year. Choroidal Neovascularization Prevention Trial Research Group. *Ophthalmology* 1999; 106:1367.
19. Laser treatment in eyes with large drusen. Short-term effects seen in a pilot randomized clinical trial. Choroidal Neovascularization Prevention Trial Research Group. *Ophthalmology* 1998; 105:11.
20. Owens SL, Bunce C, Brannon AJ, et al. Prophylactic laser treatment hastens choroidal neovascularization in unilateral age-related maculopathy: final results of the drusen laser study. *Am J Ophthalmol* 2006; 141:276.
21. Friberg TR, Musch DC, Lim JJ, et al. Prophylactic treatment of age-related macular degeneration report number 1: 810-nanometer laser to eyes with drusen. Unilaterally eligible patients. *Ophthalmology* 2006; 113:622.e1.
22. Complications of Age-Related Macular Degeneration Prevention Trial Research Group. Laser treatment in patients with bilateral large drusen: the complications of age-related macular degeneration prevention trial. *Ophthalmology* 2006; 113:1974.
23. Virgili G, Michelessi M, Parodi MB, et al. Laser treatment of drusen to prevent progression to advanced age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; :CD006537.
24. Schwartz SD, Regillo CD, Lam BL, et al. Human embryonic stem cell-derived retinal pigment epithelium in patients with age-related macular degeneration and Stargardt's macular dystrophy: follow-up of two open-label phase 1/2 studies. *Lancet* 2015; 385:509.
25. Mandai M, Watanabe A, Kurimoto Y, et al. Autologous Induced Stem-Cell-Derived Retinal Cells for Macular Degeneration. *N Engl J Med* 2017; 376:1038.
26. Solomon SD, Lindsley K, Vedula SS, et al. Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; :CD005139.
27. Rofagha S, Bhisitkul RB, Boyer DS, et al. Seven-year outcomes in ranibizumab-treated patients in ANCHOR, MARINA, and HORIZON: a multicenter cohort study (SEVEN-UP). *Ophthalmology* 2013; 120:2292.
28. Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, et al. Alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularisation: 2-year findings of the IVAN randomised controlled trial. *Lancet* 2013; 382:1258.
29. Kodjikian L, Souied EH, Mimoun G, et al. Ranibizumab versus Bevacizumab for Neovascular Age-related Macular Degeneration: Results from the GEFAL Noninferiority Randomized Trial. *Ophthalmology* 2013; 120:2300.
30. Moja L, Lucenteforte E, Kwag KH, et al. Systemic safety of bevacizumab versus ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; :CD011230.
31. VEGF inhibitors for AMD and diabetic macular edema. *Med Lett Drugs Ther* 2015; 57:41.
32. Lim JH, Wickremasinghe SS, Xie J, et al. Delay to treatment and visual outcomes in patients treated with anti-vascular endothelial growth factor for age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2012; 153:678.
33. Wong TY, Liew G, Mitchell P. Clinical update: new treatments for age-related macular degeneration. *Lancet* 2007; 370:204.

- 34.Lim LS, Mitchell P, Seddon JM, et al. Age-related macular degeneration. *Lancet* 2012; 379:1728.
- 35.van Wijngaarden P, Coster DJ, Williams KA. Inhibitors of ocular neovascularization: promises and potential problems. *JAMA* 2005; 293:1509.
- 36.Folk JC, Stone EM. Ranibizumab therapy for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2010; 363:1648.
- 37.Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355:1419.
- 38.Chang TS, Bressler NM, Fine JT, et al. Improved vision-related function after ranibizumab treatment of neovascular age-related macular degeneration: results of a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* 2007; 125:1460.
- 39.Kaiser PK, Blodi BA, Shapiro H, et al. Angiographic and optical coherence tomographic results of the MARINA study of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2007; 114:1868.
- 40.Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355:1432.
- 41.Brown DM, Michels M, Kaiser PK, et al. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology* 2009; 116:57.
- 42.Kaiser PK, Brown DM, Zhang K, et al. Ranibizumab for predominantly classic neovascular age-related macular degeneration: subgroup analysis of first-year ANCHOR results. *Am J Ophthalmol* 2007; 144:850.
- 43.Abraham P, Yue H, Wilson L. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER study year 2. *Am J Ophthalmol* 2010; 150:315.
- 44.Bhisitkul RB, Mendes TS, Rofagha S, et al. Macular atrophy progression and 7-year vision outcomes in subjects from the ANCHOR, MARINA, and HORIZON studies: the SEVEN-UP study. *Am J Ophthalmol* 2015; 159:915.
- 45.Steinbrook R. The price of sight--ranibizumab, bevacizumab, and the treatment of macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355:1409.
- 46.Rosenfeld PJ. Intravitreal avastin: the low cost alternative to lucentis? *Am J Ophthalmol* 2006; 142:141.
- 47.Epstein P. Trials that matter: two faces of progress in the treatment of age-related macular degeneration. *Ann Intern Med* 2007; 146:532.
- 48.Brechner RJ, Rosenfeld PJ, Babish JD, Caplan S. Pharmacotherapy for neovascular age-related macular degeneration: an analysis of the 100% 2008 medicare fee-for-service part B claims file. *Am J Ophthalmol* 2011; 151:887.
- 49.Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group, Martin DF, Maguire MG, et al. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology* 2012; 119:1388.
- 50.Berg K, Hadzalic E, Gjertsen I, et al. Ranibizumab or Bevacizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration According to the Lucentis Compared to Avastin Study Treat-and-Extend Protocol: Two-Year Results. *Ophthalmology* 2016; 123:51.
- 51.Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr, et al. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2004; 351:2805.



52. VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization (V.I.S.I.O.N.) Clinical Trial Group, Chakravarthy U, Adamis AP, et al. Year 2 efficacy results of 2 randomized controlled clinical trials of pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006; 113:1508.e1.
53. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm280601.htm> ( Accessed on December 06, 2011).
54. Heier JS, Brown DM, Chong V, et al. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2012; 119:2537.
55. Schmidt-Erfurth U, Kaiser PK, Korobelnik JF, et al. Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: ninety-six-week results of the VIEW studies. *Ophthalmology* 2014; 121:193.
56. Chang AA, Li H, Broadhead GK, et al. Intravitreal aflibercept for treatment-resistant neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2014; 121:188.
57. Aflibercept (eylea) for age-related macular degeneration. *Med Lett Drugs Ther* 2012; 54:9.
58. Regillo CD, Brown DM, Abraham P, et al. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1. *Am J Ophthalmol* 2008; 145:239.
59. Melamud A, Stinnett S, Fekrat S. Treatment of neovascular age-related macular degeneration with intravitreal bevacizumab: efficacy of three consecutive monthly injections. *Am J Ophthalmol* 2008; 146:91.
60. Brown DM, Regillo CD. Anti-VEGF agents in the treatment of neovascular age-related macular degeneration: applying clinical trial results to the treatment of everyday patients. *Am J Ophthalmol* 2007; 144:627.
61. Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE, et al. A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the PrONTO Study. *Am J Ophthalmol* 2009; 148:43.
62. Bashshur ZF, Haddad ZA, Schakal AR, et al. Intravitreal bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: the second year of a prospective study. *Am J Ophthalmol* 2009; 148:59.
63. El-Mollayess GM, Mahfoud Z, Schakal AR, et al. Fixed-interval versus OCT-guided variable dosing of intravitreal bevacizumab in the management of neovascular age-related macular degeneration: a 12-month randomized prospective study. *Am J Ophthalmol* 2012; 153:481.
64. Boyer DS, Nguyen QD, Brown DM, et al. Outcomes with As-Needed Ranibizumab after Initial Monthly Therapy: Long-Term Outcomes of the Phase III RIDE and RISE Trials. *Ophthalmology* 2015; 122:2504.
65. Rasmussen A, Bloch SB, Fuchs J, et al. A 4-year longitudinal study of 555 patients treated with ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2013; 120:2630.
66. Berg K, Pedersen TR, Sandvik L, Bragadóttir R. Comparison of ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration according to LUCAS treat-and-extend protocol. *Ophthalmology* 2015; 122:146.
67. Rayess N, Houston SK 3rd, Gupta OP, et al. Treatment outcomes after 3 years in neovascular age-related macular degeneration using a treat-and-extend regimen. *Am J Ophthalmol* 2015; 159:3.

68. Arnold JJ, Campain A, Barthelmes D, et al. Two-year outcomes of "treat and extend" intravitreal therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2015; 122:1212.
69. Wykoff CC, Croft DE, Brown DM, et al. Prospective Trial of Treat-and-Extend versus Monthly Dosing for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: TREX-AMD 1-Year Results. *Ophthalmology* 2015; 122:2514.
70. Silva R, Berta A, Larsen M, et al. Treat-and-Extend versus Monthly Regimen in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Results with Ranibizumab from the TREND Study. *Ophthalmology* 2018; 125:57.
71. Eghøj MS, Sørensen TL. Tachyphylaxis during treatment of exudative age-related macular degeneration with ranibizumab. *Br J Ophthalmol* 2012; 96:21.
72. Holz FG, Tadayoni R, Beatty S, et al. Multi-country real-life experience of anti-vascular endothelial growth factor therapy for wet age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2015; 99:220.
73. Tufail A, Patel PJ, Egan C, et al. Bevacizumab for neovascular age related macular degeneration (ABC Trial): multicentre randomised double masked study. *BMJ* 2010; 340:c2459.
74. Meredith TA, McCannel CA, Barr C, et al. Postinjection endophthalmitis in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials (CATT). *Ophthalmology* 2015; 122:817.
75. Daien V, Nguyen V, Essex RW, et al. Incidence and Outcomes of Infectious and Noninfectious Endophthalmitis after Intravitreal Injections for Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology* 2018; 125:66.
76. Schmidt-Erfurth U. Clinical safety of ranibizumab in age-related macular degeneration. *Expert Opin Drug Saf* 2010; 9:149.
77. Choi DY, Ortube MC, McCannel CA, et al. Sustained elevated intraocular pressures after intravitreal injection of bevacizumab, ranibizumab, and pegaptanib. *Retina* 2011; 31:1028.
78. Hoang QV, Mendonca LS, Della Torre KE, et al. Effect on intraocular pressure in patients receiving unilateral intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections. *Ophthalmology* 2012; 119:321.
79. Campbell RJ, Gill SS, Bronskill SE, et al. Adverse events with intravitreal injection of vascular endothelial growth factor inhibitors: nested case-control study. *BMJ* 2012; 345:e4203.
80. [www.fda.gov/medwatch/safety/2007/safety07.htm#Lucentis](http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/safety07.htm#Lucentis) (Accessed on January 12, 2010).
81. Bressler NM, Boyer DS, Williams DF, et al. Cerebrovascular accidents in patients treated for choroidal neovascularization with ranibizumab in randomized controlled trials. *Retina* 2012; 32:1821.
82. CATT Research Group, Martin DF, Maguire MG, et al. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2011; 364:1897.
83. Charles S, Rosenfeld PJ, Gayer S. Medical consequences of stopping anticoagulant therapy before intraocular surgery or intravitreal injections. *Retina* 2007; 27:813.
84. Mason JO 3rd, Frederick PA, Neimkin MG, et al. Incidence of hemorrhagic complications after intravitreal bevacizumab (avastin) or ranibizumab (lucentis) injections on systemically anticoagulated patients. *Retina* 2010; 30:1386.

85. Evans JR, Lawrenson JG. Antioxidant vitamin and mineral supplements for slowing the progression of age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 7:CD000254.
86. Cortés-Jofré M, Rueda JR, Corsini-Muñoz G, et al. Drugs for preventing lung cancer in healthy people. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 10:CD002141.
87. Awh CC, Lane AM, Hawken S, et al. CFH and ARMS2 genetic polymorphisms predict response to antioxidants and zinc in patients with age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2013; 120:2317.
88. Stone EM, Aldave AJ, Drack AV, et al. Recommendations for genetic testing of inherited eye diseases: report of the American Academy of Ophthalmology task force on genetic testing. *Ophthalmology* 2012; 119:2408.
89. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: one-year results of 2 randomized clinical trials--TAP report. Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) Study Group. *Arch Ophthalmol* 1999; 117:1329.
90. Arroyo JG, Michaud N, Jakobiec FA. Choroidal neovascular membranes treated with photodynamic therapy. *Arch Ophthalmol* 2003; 121:898.
91. Potter MJ, Szabo SM. Recurrence of choroidal neovascularisation after photodynamic therapy in patients with age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2007; 91:753.
92. Blumenkranz MS, Bressler NM, Bressler SB, et al. Verteporfin therapy for subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: three-year results of an open-label extension of 2 randomized clinical trials--TAP Report no. 5. *Arch Ophthalmol* 2002; 120:1307.
93. Blinder KJ, Bradley S, Bressler NM, et al. Effect of lesion size, visual acuity, and lesion composition on visual acuity change with and without verteporfin therapy for choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration: TAP and VIP report no. 1. *Am J Ophthalmol* 2003; 136:407.
94. Wormald R, Evans J, Smeeth L, Henshaw K. Photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; :CD002030.
95. Virgili G, Bini A. Laser photocoagulation for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; :CD004763.
96. Antoszyk AN, Tuomi L, Chung CY, et al. Ranibizumab combined with verteporfin photodynamic therapy in neovascular age-related macular degeneration (FOCUS): year 2 results. *Am J Ophthalmol* 2008; 145:862.
97. Lazić R, Gabric N. Verteporfin therapy and intravitreal bevacizumab combined and alone in choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2007; 114:1179.
98. Costa RA, Jorge R, Calucci D, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in combination with verteporfin photodynamic therapy for choroidal neovascularization associated with age-related macular degeneration (IBeVe Study). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007; 245:1273.
99. Kaiser PK, Registry of Visudyne AMD Therapy Writing Committee, Boyer DS, et al. Verteporfin photodynamic therapy combined with intravitreal bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2009; 116:747.
100. Neovascular Age-Related Macular Degeneration, Periocular Corticosteroids, and Photodynamic Therapy (NAPP) Trial Research Group, Gilson MM, Bressler

- NM, et al. Periocular triamcinolone and photodynamic therapy for subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2007; 114:1713.
101. Chaudhary V, Mao A, Hooper PL, Sheidow TG. Triamcinolone acetonide as adjunctive treatment to verteporfin in neovascular age-related macular degeneration: a prospective randomized trial. *Ophthalmology* 2007; 114:2183.
  102. Piermarocchi S, Sartore M, Lo Giudice G, et al. Combination of photodynamic therapy and intraocular triamcinolone for exudative age-related macular degeneration and long-term chorioretinal macular atrophy. *Arch Ophthalmol* 2008; 126:1367.
  103. Kovacs KD, Quirk MT, Kinoshita T, et al. A retrospective analysis of triple combination therapy with intravitreal bevacizumab, posterior sub-tenon's triamcinolone acetonide, and low-fluence verteporfin photodynamic therapy in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2011; 31:446.
  104. Söderberg AC, Algvere PV, Hengstler JC, et al. Combination therapy with low-dose transpupillary thermotherapy and intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: a 24-month prospective randomised clinical study. *Br J Ophthalmol* 2012; 96:714.
  105. Hawkins BS, Bressler NM, Miskala PH, et al. Surgery for subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: ophthalmic findings: SST report no. 11. *Ophthalmology* 2004; 111:1967.
  106. Bressler NM, Bressler SB, Childs AL, et al. Surgery for hemorrhagic choroidal neovascular lesions of age-related macular degeneration: ophthalmic findings: SST report no. 13. *Ophthalmology* 2004; 111:1993.
  107. Giansanti F, Eandi CM, Virgili G. Submacular surgery for choroidal neovascularisation secondary to age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; :CD006931.
  108. Kertes PJ. massive peripapillary subretinal neovascularization: an indication for submacular surgery. *Retina* 2004; 24:219.
  109. MacLaren RE, Bird AC, Sathia PJ, Aylward GW. Long-term results of submacular surgery combined with macular translocation of the retinal pigment epithelium in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2005; 112:2081.
  110. Chen FK, Patel PJ, Uppal GS, et al. Long-term outcomes following full macular translocation surgery in neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2010; 94:1337.
  111. van Romunde SH, Polito A, Bertazzi L, et al. Long-Term Results of Full Macular Translocation for Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology* 2015; 122:1366.
  112. Eandi CM, Giansanti F, Virgili G. Macular translocation for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; :CD006928.
  113. Sivagnanavel V, Evans JR, Ockrim Z, Chong V. Radiotherapy for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; :CD004004.
  114. U.S. Food and Drug Administration - Implantable Miniature Telescope <http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/DeviceApprovalsandClearances/Recently-ApprovedDevices/ucm219508.htm> (Accessed on March 03, 2014).

115. Mares JA, Volland RP, Sondel SA, et al. Healthy lifestyles related to subsequent prevalence of age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2011; 129:470.
116. Merle BM, Silver RE, Rosner B, Seddon JM. Adherence to a Mediterranean diet, genetic susceptibility, and progression to advanced macular degeneration: a prospective cohort study. *Am J Clin Nutr* 2015; 102:1196.
117. Seddon JM, Ajani UA, Sperduto RD, et al. Dietary carotenoids, vitamins A, C, and E, and advanced age-related macular degeneration. *Eye Disease Case-Control Study Group. JAMA* 1994; 272:1413.
118. van Leeuwen R, Boekhoorn S, Vingerling JR, et al. Dietary intake of antioxidants and risk of age-related macular degeneration. *JAMA* 2005; 294:3101.
119. Gopinath B, Liew G, Russell J, et al. Intake of key micronutrients and food groups in patients with late-stage age-related macular degeneration compared with age-sex-matched controls. *Br J Ophthalmol* 2017; 101:1027.
120. Cho E, Seddon JM, Rosner B, et al. Prospective study of intake of fruits, vegetables, vitamins, and carotenoids and risk of age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol* 2004; 122:883.
121. Tan JS, Wang JJ, Flood V, et al. Dietary antioxidants and the long-term incidence of age-related macular degeneration: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 2008; 115:334.
122. Age-Related Eye Disease Study Research Group, SanGiovanni JP, Chew EY, et al. The relationship of dietary carotenoid and vitamin A, E, and C intake with age-related macular degeneration in a case-control study: AREDS Report No. 22. *Arch Ophthalmol* 2007; 125:1225.
123. Seddon JM, George S, Rosner B. Cigarette smoking, fish consumption, omega-3 fatty acid intake, and associations with age-related macular degeneration: the US Twin Study of Age-Related Macular Degeneration. *Arch Ophthalmol* 2006; 124:995.
124. Seddon JM, Cote J, Rosner B. Progression of age-related macular degeneration: association with dietary fat, transunsaturated fat, nuts, and fish intake. *Arch Ophthalmol* 2003; 121:1728.
125. Chua B, Flood V, Rochtchina E, et al. Dietary fatty acids and the 5-year incidence of age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol* 2006; 124:981.
126. Chong EW, Kreis AJ, Wong TY, et al. Dietary omega-3 fatty acid and fish intake in the primary prevention of age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *Arch Ophthalmol* 2008; 126:826.
127. Christen WG, Schaumberg DA, Glynn RJ, Buring JE. Dietary  $\omega$ -3 fatty acid and fish intake and incident age-related macular degeneration in women. *Arch Ophthalmol* 2011; 129:921.
128. SanGiovanni JP, Chew EY, Agrón E, et al. The relationship of dietary omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acid intake with incident age-related macular degeneration: AREDS report no. 23. *Arch Ophthalmol* 2008; 126:1274.
129. Parekh N, Volland RP, Moeller SM, et al. Association between dietary fat intake and age-related macular degeneration in the Carotenoids in Age-Related Eye Disease Study (CAREDS): an ancillary study of the Women's Health Initiative. *Arch Ophthalmol* 2009; 127:1483.

130. Evans JR, Lawrenson JG. Antioxidant vitamin and mineral supplements for preventing age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 7:CD000253.
131. Chong EW, Wong TY, Kreis AJ, et al. Dietary antioxidants and primary prevention of age related macular degeneration: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007; 335:755.
132. Christen WG, Glynn RJ, Chew EY, et al. Folic acid, pyridoxine, and cyanocobalamin combination treatment and age-related macular degeneration in women: the Women's Antioxidant and Folic Acid Cardiovascular Study. *Arch Intern Med* 2009; 169:335.
133. McGuinness MB, Le J, Mitchell P, et al. Physical Activity and Age-related Macular Degeneration: A Systematic Literature Review and Meta-analysis. *Am J Ophthalmol* 2017; 180:29.