

Věkem podmíněná makulární degenerace

Helena Štrofová^{1,2}, Karel Sedláček¹, Alena Jarošová¹, Zora Dubská³

¹Oční oddělení Thomayerovy nemocnice, Praha

²Dopravní zdravotnictví, a.s. – Praha, oční ambulance

³Oční klinika VFN a 1. LF UK, Praha

Věkem podmíněná makulární degenerace je onemocnění oka, při kterém je postižena centrální část sítnice. To má za následek snížení zrakové ostrosti. Již z názvu onemocnění je jasné, že riziko vzniku věkem podmíněné makulární degenerace s věkem stoupá. Věkem podmíněná makulární degenerace obvykle vede k pomalé, bezbolestné ztrátě vidění. Ve vzácných případech však může ztráta zraku být náhlá. Vyskytuje se ve dvou formách: suché a vlhké formě. V tomto článku uvádíme formy věkem podmíněné makulární degenerace, etiopatogenezi, diagnostiku a terapii.

Klíčová slova: věkem podmíněná makulární degenerace, suchá a vlhká forma makulární degenerace, choroidální neovaskularizace, patogeneze, diagnostika a léčba.

Age-related macular degeneration

Age-related macular degeneration Age-related macular degeneration is an ocular disorder that leads to the deterioration of the center of the retina, resulting in loss of central vision. The risk of age-related macular degeneration increases with age, as the name suggests. Age-related macular degeneration usually produces a slow, painless loss of vision. In rare cases, however, vision loss can be sudden. There are two types of age-related macular degeneration: wet and dry. Various forms of the disease, etiopathogenesis as well as diagnosis and therapy are discussed in this review article.

Key words: age-related macular degeneration, dry and wet macular degeneration, choroidal neovascularization, pathogenesis, diagnosis and therapy.

Klin Farmakol Farm 2013; 27(2): 68–74

Na začátek připomeňme něco málo ke stárnutí oka a stavbě sítnice. Lidské oko i zrak stárne stejně jako celý organismus. Tyto fyziologické pochody označujeme jako věkem podmíněné, v pozdějším věku užíváme výraz senilní. Vyskytují se v různém věku – některé už kolem 40. roku, jak je tomu např. u presbyopie – fyziologického úbytku akomodace oka (schopnost oka vidět předměty na různou vzdálenost). Později se začne projevovat např. senilní katarakta (stařecký zákal čočky). S přibývajícím věkem se snižuje schopnost adaptace na tmou (šeroslepost), horší se barevné vidění, kontrastní citlivost a při vyšetření sítnice se snižuje densita foveolárního pigmentu. A na očním pozadí – věkem podmíněná neboli senilní makulopatie – postižující centrální část sítnice (1).

Nejprve připomeneme strukturu důležité pro pochopení makulární degenerace. Sítnice je vnitřní vrstva očního bulbu a skládá se ze 2 hlavních vrstev: zevní vrstvy – retinálního pigmentového epitelu (RPE), a vnitřní – neurosenzorické vrstvy. RPE je mezi neuroretinou (smyslový epitel) a choriokapilaris (vnitřní vrstva cévnatky). Důležitou roli hraje i Bruchova membrána (BM, je bazální membránou pigmentového epitelu a naléhá na choriokapilaris cévnatky). Buňky RPE navíc produkují VEGF (vascular endothelial growth factor, homo-

dimerický glykoprotein patřící do skupiny růstových faktorů, vyskytuje se v několika izoformách) důležité pro udržení dobré propustnosti cévnatky, další funkcí je podpora metabolismu fotoreceptorů, fagocytóza jejich použitých a odloučených zevních částí a znovuvyužití zrakového pigmentu. Velmi složité struktury sítnice chrání hemato-okulární bariéra. Zevní hemato-retinální bariéra je tvořena RPE a umožňuje jen aktivní transport molekul z choriokapilaris. Vnitřní hemato-retinální bariéra je tvořena endotelem cév sítnice, který brání přestupu makromolekul z cév do sítnice a naopak a umožňuje jen aktivní transport. Také propustnost vnitřní hemato-retinální bariéry významně ovlivňuje vaskulární endotelový růstový faktor. Při hypoxii se propustnost výrazně zvyšuje.

Prvním klinickým projevem stárnutí sítnice je ztráta foveolárního reflexu při oftalmoskopickém vyšetření (fovea je centrální část makuly, místo nejostřejšího vidění; má charakter prohlubně a z fotoreceptorů převažují čípky), dále bývají přítomné malé tvrdé drúzy, které mohou být již kolem 50. roku věku. Vznikají nepravidelnosti pigmentace centrální části sítnice, snižuje se počet nervových vláken a gangliových buněk sítnice a intenzita prokrvení makuly (žlutá skvrna – centrální část sítnice), ale zraková ostrost ještě obvykle zůstává normální. (1)

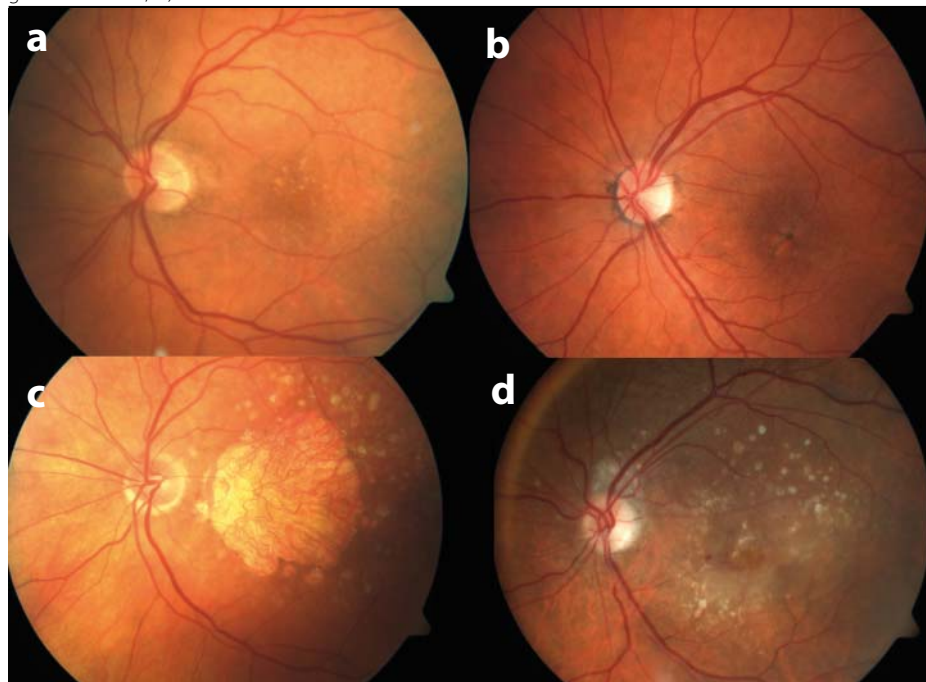
Úvod VPMD

Věkem podmíněná makulární degenerace (VPMD) je progresivní onemocnění, které je nejčastější příčinou praktické slepoty u osob starších 55 let v rozvinutých zemích. Jak název prozrazuje – postižuje makulu luteu – centrální část sítnice a způsobuje postupnou ztrátu centrálního vidění. Jedná se o onemocnění oboustranné, ale s asymetrickým nálezem na obou očích.

Známe dvě formy – suchou (atrofická, neexsudativní) a vlhkou (exsudativní, neovaskulární) formu. Suchá forma je častější než vlhká, vyskytuje se zhruba u 85–90 % nemocných VPMD. Jen u 12–21 % se objeví závažná porucha zraku. Vlhká forma obvykle vede k závažnější ztrátě zraku, až u 85 % případů. Obě formy se mohou v průběhu nemoci kombinovat. VPMD způsobuje ztrátu centrální zrakové ostrosti asi u 6 % osob starších 65 let a asi u 20 % osob starších 75 let.

Věkem podmíněná makulární degenerace je multifaktoriální onemocnění. Výskyt VPMD zřejmě podmiňuje komplex multifaktoriálních poruch způsobených četnými predisponujícími geny a vlivy zevního prostředí. Hlavním rizikovým faktorem je věk, dále vlivy genetické, rasa, pohlaví, nemoci kardiovaskulárního systému včetně hypertenze, diabetes mellitus, kouření cigaret, UV záření, výživa s nedostatkem antioxi-

Obrázek 1. a) Suchá forma VPMD – drúzy, b) Suchá forma VPMD – dysgrupace pigmentu, c) Geografická atrofie, d) Vlhká forma VPMD



Obrázek 2. FAG – a) suchá forma VPMD, b) vlhká forma VPMD



dantů, obezita, světlá barva duhovky a chirurgie katarakty. Některé případy makulární degenerace mohou být vyvolány vedlejšími účinky toxických látek, jako jsou antimalarika – chlorochin nebo fenothiaziny, vč. chlorpromazinu. Byly nalezeny geny pro vlhkou i suchou formu VPMD. Rizikovým faktorem pro vznik a průběh onemocnění je i rodinná anamnéza. Je zde silný epidemiologický vztah mezi kouřením a vývojem pokročilé VPMD. U kuřáků se zvyšuje riziko vzniku suché i vlhké formy (1, 2, 3, 4, 5).

Ve studiu **patogeneze** VPMD nastal v posledních letech výrazný posun. S přibývajícím věkem se v buňkách RPE hromadí nezpracovatelné zbytky, především lipofuscin. Aktivace lipofuscinu volnými kyslíkovými radikály urychluje proces apoptózy RPE buněk, která je následována snížením množství životaschopných fotoreceptorů. BM, semipermeabilní struktura, podléhá s věkem změnám ve všech svých vrstvách, hromadí se v ní odpadní produkty metabolismu a propustnost BM se tímto procesem postupně snižuje. Všechny uvedené změny se projeví po-

ruchami vidění, které jsou výsledkem poruchy metabolismu vysoce citlivých fotoreceptorů a strukturálních změn zadního pólu oka. Pokud se výrazně lokálně sníží propustnost BM, vznikají mezi jejím povrchem a vrstvou buněk RPE drúzy. Klíčovou roli v patogenezi VPMD hrají vazogenní faktory – především VEGF. Forma VEGF165 je zodpovědná za patologický růst novotvořených cév. Tento hlavní růstový faktor, specifický pro cévní endotelové buňky, je produkován buňkami RPE a váže se na hlavní VEGF receptor na endoteliích, VEGFR-2, který selektivně stimuluje jejich růst a cévní prosakování.

K normální funkci sítnice je nutná rovnováha mezi produkcí a potřebou VEGF. Ve stáří ale dochází vlivem snížené propustnosti BM k nadprodukcí VEGF sítnicí, a tedy ke stimulaci tvorby neovaskularizací (1).

Klinické formy a klasifikace VPMD

VPMD se dělí z klinického, ale i histopatologického hlediska na 2 formy: **suchou (atrofickou) a vlhkou (exsudativní)**. **Suchá forma**

je charakterizována výskytem drúz, změnami ve vrstvě RPE a v konečném stadiu geografickou atrofií RPE (GA), kdy dochází k postupnému poklesu centrální zrakové ostrosti.

Geografická atrofie je konečné stadium suché formy VPMD. Zpravidla postupuje pomalu a následná degradace sítnicových buněk způsobuje postupnou ztrátu zraku. Nastává atrofie buněk RPE, fotoreceptorů a choriokapilaris. Při vyšetření se projevuje jako ostře oválná či okrouhlá hypopigmentace až depigmentace či přímo absence RPE, kterou prosvitá prořídlá chorioidea. Zpočátku je atrofie jen lehká a lokalizovaná, postupně se rozšiřuje často v podkovovitě tvaru kolem fovey a ta může být několik let ušetřena. Časový interval mezi výskytem GA a zhoršením vidění do praktické slepoty je udáván kolem 9 let.

Vlhká forma je charakterizována *ablací (odchlípením) RPE* od vyživující choriokapilaris, *choroidální neovaskularizací* či *subretinální krvácením* v makulární oblasti. Konečným stadiem vlhké formy je *disciformní jizva*. Je provázena výraznými klinickými příznaky – deformací obrazu (tzv. metamorfopsie), rozvojem centrálního skotomu (výpad v zorném poli) a většinou rychlým, výrazným snížením zrakové ostrosti. Průběh bývá rychlý až dramatický a často vede během několika měsíců k praktické slepotě. *Ablace RPE* vzniká prosakováním suprachoroideální tekutiny trhlinou v BM pod RPE. Biomikroskopicky se projevuje jako ostře ohraničené, kruhové či oválné vyklenutí žlutavé nebo žlutooranžové barvy. *Choroidální neovaskularizace (CNV)* vede k rychlému poklesu centrální zrakové ostrosti. Fibrovaskulární tkáň roste z choriokapilaris k zevní části BM, elevuje RPE a šíří se dále do subretinálního prostoru. Tato CNV je odpovědná za prosakování tekutiny či krve. CNV se dělí podle fluorescenční angiografie (FAG) na formu okultní (bývá lokalizovaná pod RPE), klasickou (mezi RPE a neuroretinou) a smíšenou.

Dle lokalizace se dělí na: extrafoveolární léze: nad 200 mikronů od fovey, juxtafoveolární léze: 1–199 mikronů od centra fovey, subfoveolární léze – pod středem fovey. Lokalizace neovaskularizací je důležitá pro volbu léčby. *Disciformní jizva* je konečné stadium vlhké formy VPMD. Bývá bílá či nažloutlá, může být i pigmentovaná. Způsobuje těžké poškození zraku (1, 4, 6, 7).

VPMD se dle ARM Epidemiological Study Group dělí na **formu časnou**, tzv. věkem podmíněnou makulopatii – VPM a **pozdní**, vlastní věkem podmíněnou makulární degeneraci – VPMD. **VPM** je charakterizována:

- *abnormalitami RPE,*
- *měkkými drúzami.*

Drúzy jsou okrouhlá žlutavá ložiska v zevních vrstvách sítnice na zadním pólu. Jedná se o abnormální ztlustění vnitřní vrstvy BM. Drúzy se dělí na tvrdé a měkké. Tvrdé drúzy jsou malé, okrouhlé, ohraničené, žlutobělavé depozita a vznikají hromaděním lipidů v buňkách RPE či ukládáním hyalinního materiálu nejdříve ve vnitřní kolagenní vrstvě, později i v zevní kolagenní vrstvě BM. Vyskytují se u starších lidí, jejich výskyt není spojován s rizikem vzniku pokročilých forem VPMD.

Měkké drúzy jsou větší, mají měkký vzhled – jsou žlutá, šedavá, často nepřesně ohraničená depozita, mají tendenci se shlukovat. Jsou spojována se zvýšeným rizikem pro přechod do pozdních forem VPMD. Do **pozdní formy** patří:

- *geografická atrofie (GA),*
- *exsudativní změny jako ablace (odchlípení) RPE, choroidální neovaskularizace a fibrózní jizvení makuly (1).*

Příznaky a vyšetřovací metody VPMD

Pacienti s drúzami a mírnými pigmentovými změnami mohou mít zrakovou ostrost v rozmezí normálních hodnot. K očnímu lékaři však nejčastěji přicházejí pro zhoršené vidění nejdříve na čtení – ztěžují si na deformace obrazu a výpadky písmen nebo celých částí slov, tzv. metamorfopsie. Postupně tyto výpadky splývají do centrálního skotomu, který vede až k úplné neschopnosti číst a psát. Zhoršuje se i zraková ostrost do dálky. Pacient postupně ztrácí schopnost rozeznávat obličej a nápisy. Ve snaze o rozlišení detailů musí natáčet hlavu, aby obraz dopadl na nepostížená místa sítnice, která jsou schopná tyto detaily rozlišit. Konečná stadia tohoto onemocnění vedou k výraznému poklesu vidění až na pouhé počítání prstů před okem. Nicméně periferní vidění zůstává zachováno, protože VPMD nepostihuje periferní sítnici, a tak nemocní využívají periferní vidění alespoň pro orientaci v prostoru.

Při prvním kontaktu lékaře s pacientem je důležitá kvalitně odebraná *anamnéza*. Zajímají nás také subjektivní obtíže pacienta. Základní vyšetřovací metodou je monokulární *vyšetření zrakové ostrosti do dálky a do blízka*. K vyšetřování nejlépe korigované zrakové ostrosti se používají různé optotypy a nejčastěji používaným je Snellenův optotyp. Pro vyšší citlivost a lepší porovnatelnost se v makulárních centrech používají speciální logaritmické vyšetřovací tabule ETDRS (podle studie Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) obsahující 5 písmen stejné čitelnosti v každém řádku, vzdálenost mezi pís-

meny v řádku je stejná jako šíře písmen a optotypová tabule má standardizovaný jas. K označení hodnoty zrakové ostrosti se používá logaritmus minimálního úhlu rozlišení logMAR.

K vyšetření vizu nablízko se používají tabulky se souvislým textem, odstavce jsou vytištěny v různé velikosti a označeny pořadovými čísly. Nejčastěji jsou používány Jaegrovy optotypy, které se liší textem, velikostí a typem písma.

Velmi jednoduché a přínosné pro sledování nemoci je vyšetření pomocí *Amslerovy mřížky*. Je to čtverečková síť s fixačním bodem uprostřed. Jedná se o jednoduchou pomůcku pro samovyšetření a laickou kontrolu progresu makulární degenerace. Pacient se zaměří jedním okem na tento střed ze vzdálenosti 20–30 cm s vlastní korekcí na čtení. Vyšetření umožňuje detekovat deformace a skotomy v centrálním zorném poli. Pokroucení linií či vypadávání některých čtverců je známkou poškození centrální krajiny sítnice v rozsahu 20°. Jejich progres je známka zvratu ve vlhkou formu makulární degenerace. Vyšetření Amslerovou mřížkou se doporučuje pacientovi 1x týdně.

Do standardního očního vyšetření se řadí vyšetření předního segmentu oka a biomikroskopické vyšetření sítnice s důrazem na makulární oblast (1, 2, 3).

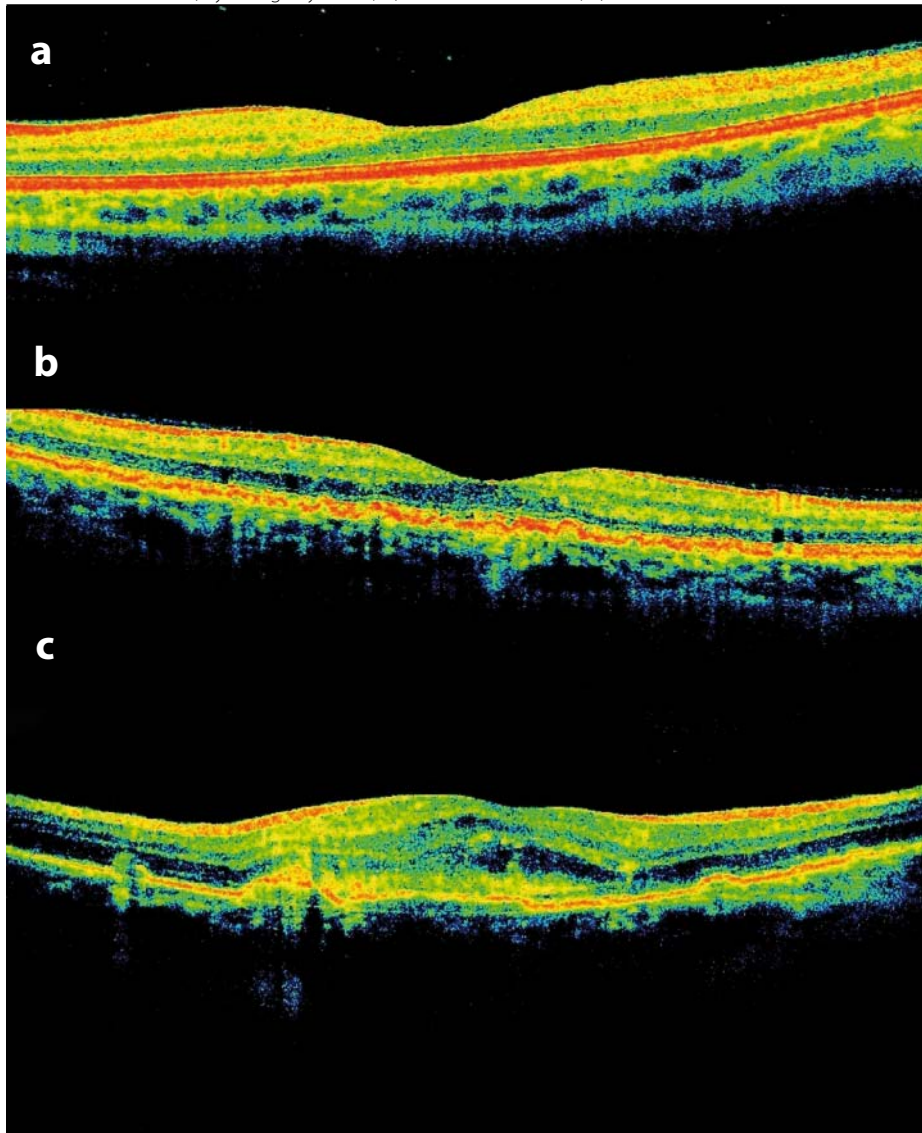
Další metody jsou: *fluorescenční angiografie (FAG)* a *indocyaninová angiografie (ICGA)*, které poskytují informace o průtoku retinálním a choroideálním řečištěm a ověří neporušenost vnitřní i zevní hematookulární bariéry. *Fluorescenční angiografie* je založena na principu fluorescence. Je to zobrazovací metoda rozhodující pro diagnostiku vlhké formy VPMD a slouží k odlišení klasické a okultní formy CNV. Fluorescein absorbuje modré spektrum světla 465–490 nm a excitovaný fluorescein emituje paprsky blízké zelenému spektru 520–530 nm. Do kubitální žíly se aplikuje 5 ml roztoku 10% sodné soli fluoresceinu a obraz sítnice je snímán funduskamerou s filtrem propouštějícím jen emitované světelné záření a hodnotí se jeho dynamika v čase. 75–85 % fluoresceinu se váže na proteiny krevního séra a neodpovídá na excitační světlo, zbytek je volný a jeho záření pozorujeme jako fluorescence. Asi za 10–15 sekund po i.v. aplikaci se barvivo objevuje v zadním segmentu oka jako skvrnitá oblast fluorescence cévnatky, následuje průtok cévním řečištěm. Fluorescein se dostává do cévního řečiště sítnice centrální sítnicovou tepnou, barvivo prochází kapilárami a je odváděno zpět venózním systémem. Retinální a choroidální cirkulace jsou dva oddělené cévní systémy, a hodnotí se obě tyto cirkulace simultánně. Vnitřní i zevní hematoretinální bariéra jsou pro fluorescein ne-

prostupné. Barvivo fyziologicky prostupuje pouze fenestracemi stěny cév choriokapilaris, proudí do prostoru pod RPE, který ale jeho fluorescenci blokuje. Na rozdíl od cévnatky sítnicové kapilární řečiště nemá póry, takže za normálních podmínek k průniku fluoresceinu do sítnice nedochází. Na patologickém angiogramu můžeme sledovat okrsky nefyziologické hyperfluorescence a/nebo hypofluorescence. Suchá forma VPMD nevykazuje na angiogramu známky prosakování z cév. Fluorescein se vylučuje ledvinami. U méně než 5 % vyšetřovaných může dojít během minuty po aplikaci k přechodné nevolnosti a zvracení. Jedná se o invazivní vyšetření, které může mít závažné vedlejší účinky. Objeví se u méně než 1 % pacientů. Může se objevit zvýšení tělesné teploty, synkopa, anafylaxe, tromboflebitida, tonicko-klonické křeče, vazovagální reakce, obrna nervů, případně nekróza tkáně. Fluorescein nemá výrazné teratogenní účinky či komplikace v těhotenství.

V současné době je nezbytné určení typu neovaskulární VPMD, aby se posoudily léčebné metody, jako jsou fotokoagulace laserem a fotodynamická terapie (PDT).

Indocyaninová angiografie (ICGA – Indocyanin green angiography) zobrazuje cévní řečiště choroidey. ICGA dokáže zjistit přítomnost a skutečný rozsah okultních CNV a lézí špatně viditelných při FAG. Používá se indocyaninová zeleň – trikarbocyaninové barvivo, které emituje infračervené světlo 835 nm, které oproti zelenému světlu emitovanému fluoresceinem proniká i pigmenty sítnice. 98 % je v krvi vázáno na proteiny krevní plazmy, proto z choroidálního cévního řečiště uniká minimálně a je možné zobrazit choroidální abnormality. Do kubitální žíly se i.v. aplikuje rychlá injekce 25–50 mg indocyaninové zeleně ve vodném roztoku. Sítnice je také snímána funduskamerou s infračerveným excitačním a bariérovým filtrem po dobu 20–40 minut. Indocyaninová zeleň se vylučuje játry do biliárního systému a neprostupuje do placenty, ani do cerebrospinálního moku. Vedlejší účinky u ICGA jsou méně časté a méně závažné než u FAG. Mohou se objevit závratě či pocit slabosti, sucho v ústech, zvýšená salivace, svědění, kopřivka, kovová pachuť v ústech, nevolnost a zvracení. Závažné alergické reakce jsou velmi vzácné. ICGA by neměla být indikována u pacientů s alergií na jód, u pacientů s těžkým postižením jater a ledvin nebo v graviditě (1, 5).

Optická koherenční tomografie (OCT) je nekontaktní a neinvazivní metoda, která zobrazuje sítnici a okolní struktury v příčném řezu přes zornici bez porušení kontinuity tkáně. Tato metoda používá infračervené záření. Vyšetření je

Obrázek 3. OCT – a) fyziologický nálezn, b) suchá forma VPMD, c) vlhká forma VPMD – CNV

velmi rychlé, bez nutnosti mydriázy, bez nutnosti aplikace i.v. přípravků. Dokonale zobrazuje tkáň a má vysokou rozlišovací schopnost. OCT poskytuje informace o typu degenerace, přítomnosti drúz, o míře atrofie sítnice a RPE, o ablaci RPE či smyslového epitelu a upřesňuje typ a lokalizaci CNV vzhledem k RPE a neuroretině. Na fyziologickém retinogramu je v centru makuly foveální deprese, rozlišují se jednotlivé vrstvy sítnice, linie RPE, zevních segmentů fotoreceptorů a vnitřní část cévnatky.

Na některých pracovištích se využívají i jiné, speciální metody např. mikroperimetrie či vysokorychlostní videoangiografie. Mikroperimetrie je technika pro funkční vyšetření makulární krajiny. V jednom přístroji je detailní perimetrické vyšetření a barevná fotografie pozadí. Cílem všech těchto vyšetření je přesnější diagnostika VPMD, zejména pro rozlišení suché a vlhké formy VPMD. Důležité je opakované sledování pro porovnávání nálezů a určení správného léčebného postupu (6).

Léčba VPMD

Cílem léčby je zpomalit nebo zcela zastavit postup onemocnění. VPMD je onemocnění léčitelné, ale nevléčitelné. Snahou je zabránit praktické slepotě (vizus horší než 1/60).

Příčinná léčba suché formy není doposud k dispozici. Ukončení kouření a používání vysokých dávek antioxidantních vitaminů může snížit riziko vzniku CNV. Studie AREDS (Age-Related Eye Disease Study) potvrdila protektivní efekt doplnění makulárních karotenoidů luteinu a zeaxantinu v kombinaci s antioxidantními vitaminy, minerály (vitaminy C, E, zinek, selen) a esenciálními omega-3 nenasycenými mastnými kyselinami na zastavení nebo zpomalení progresu VPMD. Podpůrnou úlohu má i strava bohatá na ryby (3 × týdně), zelenina se zelenými listy, oranžová, červená zelenina a oranžové a červené ovoce. Existuje také množství vyráběných doplňků výživy v tabletové formě obsahující tyto látky, jejich ochranný účinek se dostavuje až při dlouhodobém užívání.

Léčba geografické VPMD je zkoumána, ale prakticky zatím neexistuje. Určité zlepšení kvality života může přinést monokulární implantace miniaturního nitroočního teleskopu či prizmatické čočky na místo odstraněné čočky vlastní. Tyto postupy jsou ale zatím ve vývoji a jsou velmi drahé (6).

U vlhké formy VPMD je cílem léčby destrukce či odstranění CNV, nebo alespoň zpomalení vývoje a léčba je omezena lokalizací a rozsahem CNV. Současnými dostupnými metodami v léčbě vlhké formy jsou především anti-VEGF přípravky a fotodynamická terapie (PDT), méně používaná přímá fotokoagulace extrafoveálně uložené léze termálním laserem. Můžeme zmínit i transpupilární termoterapii (TTT) a různé techniky mikročirurgické léčby. Epimakulární brachyterapie beta radiací a lokální aplikace kortikosteroidů se u nás u této indikace nepoužívají (1, 5).

Revoluci v léčbě vlhké formy VPMD s CNV přineslo zavedení *anti-VEGF přípravků* (protilátek proti růstovým faktorům). Tyto látky inhibují VEGF, který je důležitý pro růst novotvořených cév. Anti-VEGF protilátky u aktivní vlhké formy VPMD blokují novotvorbu cév a působí antiedematózně potlačením prosakování tekutiny z cév. Aplikují se do sklivcového prostoru oka. Vlastní výkon se provádí ambulantně v instilační anestézii za aseptických podmínek většinou na operačním sále. V arteficiální mydriáze cestou pars plana sítnice se anti-VEGF aplikuje intravitreální injekcí. Do 30 minut po aplikaci je třeba kontrolovat nitrooční tlak. Podání anti-VEGF do sklivce je vzácné (méně než 0,1 %) zatíženo závažnými lokálními nežádoucími účinky, jako jsou endoftalmitida, odchlípení sítnice, trhliny sítnice a traumatická katarakta. Vždy existuje riziko celkových nežádoucích účinků (tromboembolické příhody, cévní hypertonické poruchy, nefatální infarkty myokardu, mozkové příhody, příhody a úmrtí z vaskulárních příčin), kdy se přípravek vstřebává i do krevního oběhu pro obousměrnou poruchu hematookulární bariéry (5). Před zahájením terapie anti-VEGF přípravky je proto vyžadováno interní vyšetření zaměřené zvláště na zhodnocení kardiovaskulárního systému. Farmakologická terapie (anti-VEGF přípravky) je účinná při léčbě všech podtypů CNV. Léky prakticky používané v oftalmologii registrované v České republice k podání do sklivce jsou v současné době *sodná sůl pegaptanibu* (Macugen) a *ranibizumab* (Lucentis).

Sodná sůl pegaptanibu (Macugen) je modifikovaný RNA oligonukleotid, který se s vysokou afinitou váže specificky pouze na izoformu VEGF-A 165 a blokuje její vazbu na receptor. Jeho poločas rozpadu je 10 dní. Pegaptanib se používá v režimu podání 0,3 mg jedenkrát za 6 týdnů, tedy 9 injekcí ročně do sklivcové dutiny. Podle studie

VISION (VEGF inhibition in ocular neovascularization) se efekt léčby dostavuje již po 6 týdnech a při pravidelném opakování léčby přetrvává až 2 roky. Po jednom roce sledování bylo dosaženo ztráty méně než 15 písmen u 70 % pacientů oproti 55 % léčených obvyklým způsobem. Macugen u vlhké VPMD indikujeme spíše u okultních membrán pod plastickou ablaci retinálního pigmentového epitelu při obavě, že vznikne ruptura RPE, dále při výrazné fibroproliferativní aktivitě léze a také při značné defektním smyslovém a pigmentovém epitelu.

Ranibizumab (Lucentis) je zlomek humanizované monoklonální protilátky, která se silnou afinitou váže na všechny lidské izoformy VEGF-A a brání vazbě VEGF-A na receptory VEGFR-1 a VEGFR-2. Terapie je obvykle zahajována třemi po sobě jdoucími dávkami 0,5 mg ranibizumabu v měsíčním intervalu. Její přínos je u klasického i okultního typu aktivní CNV. Jeho účinnost a bezpečnost byla prokázána ve 3 randomizovaných, dvojité slepých studiích u pacientů s neovaskulární formou VPMD – MARINA, ANCHOR, VISION. Ve studii MARINA (Minimally classic/occult trial of the Anti-VEGF antibody Ranibizumab in the treatment of Neovascular AMD) byli léčeni pacienti s minimální klasickou nebo okultní CNV, výsledkem bylo zlepšení nebo ztráta méně než 15 písmen ETDRS optotypu u 95 % pacientů v prvním roce a u 90 % pacientů ve druhém roce léčby dávkami 0,5 mg ranibizumabu. Kromě toho se ostrost zlepšila o 15 písmen u 26,1 % s 0,3 mg Lucentisu a u 33,3 % s 0,5 mg Lucentisu ve srovnání s pouze 3,8 % pacienty s placebem. Výsledky studie PRONTO u pacientů se subfoveolární CNV léčených třemi po sobě jdoucími injekcemi ranibizumabu (0,5 mg) v měsíčním intervalu ukázala, že po 12 měsících se průměrná zraková ostrost zlepšila o 9,3 písmen a průměrná centrální tloušťka sítnice se snížila o 178 μ m. Zraková ostrost se zlepšila o 15 písmen nebo více u 35 % pacientů. Této zrakové ostrosti bylo dosaženo s průměrem 5,6 injekcí po dobu 12 měsíců.

Další v této skupině je *bevacizumab (Avastin)*. Jde o murifikovanou monoklonální protilátku VEGF, která se váže na všechny jeho izotopy a blokuje jejich interakci s receptorem VEGFR-1 a VEGFR2. Proto se předpokládá, že by mohl mít podobný účinek jako má ranibizumab. Bevacizumab byl původně vyvinut pro použití v onkologii, toho času je schválen pro léčbu metastazujícího kolorektálního karcinomu, metastazujícího karcinomu prsu a metastazujícího nemalobuněčného karcinomu plic. Zatím nebyla provedena randomizovaná dvojité zaslepená studie, která by stanovila indikační kritéria pro léčbu bevacizumabem a prokázala jeho

bezpečnost, proto je užíván jen k tzv. off-label léčbě. Největší retrospektivní studie provedena na 266 očí (údaje jsou k dispozici pro 222 očí) ukázala zlepšení zrakové ostrosti během 2 měsíců u 31,1 % se statisticky významným snížením průměrné střední makulární tloušťky (1, 3, 4, 5).

Aflibercept (Eylea, Regeneron, Bayer) byl schválen v roce 2011 FDA pro použití v léčbě vlhké formy VPMD. Schvalovací proces v Evropě nyní probíhá, u nás ještě nemá úhradu.

Stejně jako ranibizumab a bevacizumab váže všechny izoformy VEGF-A. Afinita afliberceptu k molekule VEGF-A je 10–100× vyšší. Aflibercept byl vyvinut pro nitrooční aplikaci (aflibercept – Eylea). Jde o izoosmotický purifikovaný nitrooční roztok. Aflibercept byl ovšem taky vyvinut pro nitrožilní aplikaci a onkologii (aflibercept – Zaltrap).

Fotodynamická terapie s verteporfinem (PDT) se v omezené míře používá do současnosti u klasických subfoveolárních CNV. V současné době ji používáme u pacientů, kteří jsou refrakterní na anti-VEGF terapii nebo trpí přecitlivělostí na anti-VEGF preparáty. Je to bezpečná metoda, selektivně postihuje novotvořené cévy, stabilizuje zrak a zmenšuje centrální skotom. Verteporfin (Visudyne) je fotosenzibilizující látka ze skupiny porfyrinů. Je aplikována infuzní pumpou po dobu 10 minut v dávce 6 mg verteporfinu na 1 m² povrchu těla. Proliferující tkáň akumuluje fotosenzitivní barvivo. Jsou-li molekuly barviva aktivovány světlem určité vlnové délky, generují se aktivní formy kyslíku a volných radikálů, což vede k fotochemickému poškození endotelu novotvořených cév, zvýšené agregaci trombocytů a okluzi těchto cév. Po vlastním výkonu pacient dostane na 48 hodin speciální brýle k ochraně před slunečním zářením a intenzivním osvětlením a dále je poučen o ochraně pokožky. Po 3 měsících se provede kontrolní FAG, která ukáže účinnost PDT a je podkladem dalšího postupu. U některých nálezů za 3 měsíce nastává rekanalizace předchozí terapií okludovaných cév, a je tedy potřeba léčbu zopakovat. Kontraindikací PDT je přecitlivělost na léčivou nebo pomocnou látku přípravku, užívání sulfonamidů, porfyrie, závažné poškození jaterních funkcí, dekompenzovaná ischemická choroba srdeční a dekompenzovaná hypertenze. Uvádí se, že za rok se stabilizuje vizus v 60–70 % a ke zlepšení dojde asi v 15–20 %. PDT má i nežádoucí účinky v podobě postupné atrofie makuly. Řada studií prokázala pozitivní efekt PDT ve smyslu zábrany těžké ztráty vizu u vlhké formy – VIP study, bohužel ale jen zřídka vedla k návratu a zlepšení zrakových funkcí – TAP study.

Laserová fotokoagulace je historicky první účinná terapie pro vlhkou formu VPMD zavedená v 80. letech minulého století. Lze ji použít

v ojedinělých případech, pokud je CNV přítomna mimo centrální oblast sítnice – u extrafoveolárních lézí. K tepelné destrukci léčené tkáně se používá zelené světlo argonového (514 nm), kryptonového (640 nm) či diodového laseru (810 nm). Princip fotokoagulace je přeměna elektromagnetického vlnění na teplo, které se absorbuje převážně na úrovni RPE a choroidey. Výsledkem je neselektivní koagulační nekróza ložiska CNV, ale i přilehlé sítnice. Nutná je opatrnost v blízkosti zrakového nervu pro nebezpečí termální nekrózy a defektu svazků nervových vláken. U poloviny případů bývají však do jednoho roku recidivy.

Transpupilární termoterapie (TTT) lze indikovat u extrafoveálně lokalizovaných CNV. Po nástupu anti-VEGF přípravků již prakticky není používána k léčbě subfoveolárních neovaskulárních membrán u vlhké VPMD. Používá diodový laser emitující infračervené záření o vlnové délce 810 nm. Záření proniká do choroidey a RPE s minimální absorpcí v neuroretině. Mírně zvýšená teplota v cévnatce může způsobit cévní trombózu, apoptózu nebo termální inhibici angiogeneze. Nezabrání však vzniku a progresi chorioretinální atrofie a subretinální fibrózy. TTT a radioterapie (Leksellův gama nůž) jsou léčebné metody dnes používané omezeně ve specifických indikacích. Jsou používány u okultních forem nebo značně pokročilých forem, které jeví známky aktivity, a kde již nejsou indikovány PDT a anti-VEGF léčba (1, 6).

Na některých pracovištích se z chirurgických metod zkoušela – extrakce subfoveolární CNV *pars plana vitrektomií*. Indikace k takové operaci jsou velmi specifické, v našich podmínkách lze tyto výkony provádět. Funkční výsledky však nejsou uspokojivé, neboť výkon s sebou často přináší poškození RPE. Zkoušela se tzv. *makulární translokace*, kdy je makula rotována od CNV, která se pak ošetří endofotokoagulací. Objevují se však komplikace jako diplopie, amoce (odchlípení sítnice) a proliferativní vitreoretinopatie. Translokace makuly a transplantace retinálního pigmentového epitelu se na našich pracovištích neprovádějí. (2)

Cílem **léčby suché VPMD** je zaměřit se na příčiny choroby, předejít nebo alespoň zpomalit ztrátu vidění, což vyžaduje ochranu cévnatky, RPE a fotoreceptorů.

V současné době probíhají různé fáze studií (či jsou očekávány jejich výsledky) u řady přípravků k hodnocení jejich bezpečnosti a účinnosti v léčbě suché formy věkem podmíněné makulární degenerace, ke zpomalení progresu GA. Patří mezi ně jeden z *přípravků k potlačení zánětu*, **AL-78898** (USA), který účinně inhibuje

komplement. **Sirolimus** (Rapamycin, Santen), *přídavný protizánětlivý lék*, bývá užíván jako mocné imunosupresivum a protizánětlivé činidlo.

MC-1101 (MacuCLEARUSA) *zlepšuje chorioideální cirkulaci a brání ischemii*. Při instilačním podání zvyšuje chorioideální průtok krve, také udržuje celistvost Bruchovy membrány, obnovuje funkci RPE prostřednictvím antioxidačních účinků. **Ciliární neurotrofický faktor – CNTF (NT-501)**, *přípravek k ochraně fotoreceptorů a RPE*, je mocné neuroprotektivní činidlo. Inhibuje apoptózu fotoreceptorů. Mezi zkoumané léky ovlivňující zrakový cyklus patří **Fenretinide** (ACU-4429 (4-hydroxy (phenyl) retinamide), který brání vychytávání retinolu buňkami RPE.

Dalším způsobem, jak ovlivnit suchou VPMD, je **hemorheoferéza**. Snížením viskozity krve a plazmy selepší rheologické poměry v sítnici. Naděje jsou vkládány také do **genové terapie a terapie pomocí kmenových buněk** (8).

Pacienti s neléčitelným nálezem mohou využít síť služeb pro těžce zrakově postižené, jež zajišťuje Tyfloservis. Pracovníci Tyfloservisu pomáhají při zácviu v používání specifických optických pomůcek, elektronických zvětšovačích pomůcek, nácviku excentrického vidění a také poskytují poradenství pro správné osvětlení a úpravu prostředí.

Závěr

Věkem podmíněná makulární degenerace je rostoucí zdravotní zátěž po celém světě a je třetí nejčastější příčinou zrakového postižení na celém světě. V současné době dokážeme částečně léčit vlhkou formu. Nezbytná je včasná diagnóza a terapie, ke které mohou přispět i pacienti samovyšetřováním Amslerovou mřížkou a pravidelnými očními kontrolami. Pacienti s příznaky VPMD často přicházejí na vyšetření k očnímu lékaři až v pokročilém stadiu onemocnění, kdy makulární oblast jeví při biomikroskopickém vyšetření známky vážného postižení a zrak je těžce a nenávratně poškozen, nebo se jedná o náhodný – obvykle méně pokročilý nález při očním vyšetření. Druhé oko bývá postiženo v průběhu dalších let s mírou rizika narůstající každým rokem o 10 %. Po pěti letech je tedy druhé oko postiženo u poloviny nemocných a po deseti letech je oboustranné postižení jisté. Pokud je na jednom oku CNV, důležité je pravidelné sledování druhého oka.

V současné době je nejrozšířenější léčbou vlhké formy metoda intravitreální aplikace anti-VEGF přípravků a fotodynamická terapie.

Znalost dědičnosti a patogeneze VPMD může vést k rozvoji ještě účinnějších léčebných metod v budoucnu.

Literatura

1. Kolář P, a kol. Věkem podmíněná makulární degenerace. Praha: Grada Publishing, a. s. 2008: 148.
2. Ernest J, Hejsek L, Němec P, Rejmont L. Makulární degenerace. Trendy v léčbě věkem podmíněné makulární degenerace. Praha: Mladá fronta, a.s. 2010: 249.
3. Cook HL, Patel PJ, Tufail A. Age-related macular degeneration: diagnosis and management. British Medical Bulletin, January 10, 2008; 85(1): 127–149.
4. Štrofová H, Varcholová D, Sedláček K, Švancarová R. Stárnutí oka a věkem podmíněná makulární degenerace. Interní Med 2011; 13(5): 60–63.
5. Kousal B, Dubská Z. Věkem podmíněná makulární degenerace. Postgraduální medicína 2010; 12(3): 257–264.
6. Kuchynka P, a kol. Oční lékařství. Praha: Grada Publishing, spol. s.r.o. 2007: 316–326.
7. Studnička J. Věkem podmíněná makulární degenerace. Interní Med 2008; 10(5): 240–244.
8. Dubská Z. Současné možnosti léčby suché formy věkem podmíněné makulární degenerace. Vejdovského den 2013, Abstrakta, 5.

Článek přijat redakcí: 8. 4. 2013

Článek přijat k publikaci: 13. 6. 2013

MUDr. Helena Štrofová

Oční oddělení Thomayerovy nemocnice, Praha
Václavská 800, 140 59 Praha 4
h.strof@seznam.cz