

PŘÍRODOVĚDECKÁ FAKULTA UNIVERZITY PALACKÉHO V OLOMOUCI
KATEDRA OPTIKY

VĚKEM PODMÍNĚNÁ MAKULÁRNÍ DEGENERACE

*Diplomová práce
(bakalářská)*



VYPRACOVALA:

Ivana Musiolová

obor 5345R008 OPTOMETRIE

studijní rok 2017/2018

VEDOUcí PRÁCE:

MUDr. Juraj Šimičák

Čestné prohlášení

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracovala samostatně pod vedením MUDr. Juraje Šimičáka za použití literatury uvedené v závěru práce.

V Olomouci dne 25.4.2018

.....

Ivana Musiolová

Ráda bych poděkovala MUDr. Juraji Šimičákovi za vedení mé bakalářské práce, za jeho ochotu a čas věnovaný odbornému poradenství a také za poskytnutí fotodokumentace a materiálů potřebných k dané tematice. Tato práce vznikla za podpory projektu IGA PřF UP s názvem Optometrie a její aplikace, č. IGA_PrF_2018_007.

Název práce: Věkem podmíněná makulární degenerace

Autorka: Ivana Musiolová

Pracoviště: Katedra optiky

Vedoucí diplomové práce: MUDr. Juraj Šimičák

Abstrakt:

Téma této bakalářské práce je věkem podmíněná makulární degenerace (VPMD) – onemocnění sítnice, které postupně vede ke ztrátě zraku. Nejprve objasňuji formy nemoci – suchou a mokrou, jejich projevy a příznaky. Následně zmiňuji hlavní vyšetřovací metody jako např. optická koherentní tomografie a angiografie. Doplnkové vyšetření je např. mikroperimetrie a autofluorescence fundu. Terapie se rok od roku vyvíjí a mění. V mé práci jsou zaznamenané léčebné metody používané v současnosti. V případě vlhké formy jsou lékem 1. volby anti-VEGF přípravky Lucentis a Eylea. U suché formy se doporučuje užívání doplňků stravy s luteinem a zeaxantinem. Naděje na vyléčení VPMD je vkládána například do léčby kmenovými buňkami, u které nyní probíhají klinické studie.

Klíčová slova: anti-VEGF léčba, drúzy, choroidální neovaskularizace, retinální pigmentový epitel, rheoferéza

Title of the bachelor thesis: Age-related macular degeneration

Author: Ivana Musiolová

Department: Department of Optics

Supervisor: MUDr. Juraj Šimičák

Abstract: The concern of this bachelor thesis is age-related macular degeneration (AMD) – retinal disease which can progressively lead to blindness. At first I describe the forms of this disease – dry and wet AMD and its symptoms. Then I mention the main procedures and tests for diagnosis of AMD, for example microperimetry and fundus autofluorescence. The therapy methods are constantly evolving and my thesis aim to describe current ones. The treatment of wet AMD is primarily anti-VEGF medication including Lucentis and Eylea. The main recommendation in case of dry AMD is to use dietary supplements containing lutein and zeaxanthin. The promising therapeutic potential also has stem-cell therapy, which is in the phase of clinical trials.

Keywords: age-related macular degeneration, anti-VEGF therapy, choroidal neovascularization, drusen, retinal pigment epithelium, rheopheresis

Obsah

0 Úvod	1
1 Sítnice	2
2 Věkem podmíněná makulární degenerace (VPMD)	6
2.1 Rizikové faktory	6
2.2 Suchá forma VPMD.....	7
2.3 Vlhká forma VPMD.....	9
2.3.1 Rozdělení CNV.....	10
2.3.2 Zvláštní typy CNV	12
2.4 Subjektivní potíže pacientů s VPMD.....	13
3 Vyšetřovací metody	14
3.1 Subjektivní vyšetřovací metody.....	14
3.2 Objektivní vyšetřovací metody	14
4 Léčba VPMD	22
4.1 Léčba suché formy VPMD	22
4.2 Léčba vlhké formy VPMD	23
4.2.1 VEGF	24
4.2.2 Anti-VEGF terapie.....	24
4.2.3 Další léčebné metody	26
4.3 Metody léčby se slibnou budoucností.....	27
5 Kazuistika	31
6 Závěr	33
Seznam užitých pramenů	34
Seznam obrázků	37

0 Úvod

Pojem degenerace sítnice obecně označuje onemocnění sítnice, u kterých dochází k postupnému zániku nervových buněk a vedou k atrofii sítnice (zmenšení nebo snížení počtu buněk vedoucí k vyřazení orgánu nebo jeho části z činnosti). Degenerace sítnice postihují obě oči a jsou většinou na dědičném podkladě. Dělí se na primární dědičné degenerace a sekundární degenerace makuly choroidálního původu. Do druhé skupiny patří věkem podmíněná makulární degenerace (VPMD).

Časná stádia VPMD nečiní pacientům výrazné potíže. Pozdní stádia tohoto onemocnění ale rapidně mění kvalitu života, i když je postiženo jen 5 % z celkové plochy sítnice. Tím, že je zasaženo centrální vidění, mají pacienti problémy či vůbec nemohou rozeznávat tváře, číst, psát, sledovat televizi, řídit motorové vozidlo, mají problémy se sebeobsluhou atd. S tím následně souvisí možnost vzniku psychických problémů nebo úrazů. VPMD je celosvětově třetí nejčastější příčinou slepoty a ve vyspělých zemích zaujímá 1. místo. Její incidence stále narůstá a vzhledem ke stárnutí populace představuje problém i ekonomický. [1] V roce 2025 se předpokládá výskyt VPMD u téměř 30 miliónů obyvatel zemí EU. [2; 3] Pozitivní skutečností zase je, že diagnostika a léčba se neustále zdokonaluje. Léčebné metody prodělaly vývoj od snahy o stabilizaci choroby k dosažení zlepšení zrakové ostrosti. Důležitý předěl v léčbě je zavedení anti-VEGF terapie. A stále probíhá výzkum a studie nových léků a metod, například léčba pomocí kmenových buněk, genová terapie. Největší úspěch by spočíval v úplném vyléčení suché i vlhké formy VPMD.

Téma své bakalářské práce jsem si nevybrala náhodně. VPMD má můj otec i jeho sestra a z toho důvodu jsem se chtěla tímto onemocněním zabývat důkladněji a dozvědět se maximum informací. Cílem mé práce je komplexně popsat toto onemocnění, včetně jeho diagnostiky a léčby.

1 Sítňice

Sítňice (retina) je vnitřní vrstva stěny oční. Její hlavní funkcí je přijímat světelné paprsky jdoucí do oka, měnit je v elektrické impulzy – nervové vzruchy a převádět je dále, aby se dostaly až do mozku a tím umožnit vnímání obrazu. Tyto děje probíhají v její optické části (pars optica retinae). Pozn.: neoptická část sítňice (pars caeca retinae) je epitel bez fotoreceptorů, který pokrývá ze zadní strany řasnaté tělísko a duhovku. Obě části odděluje zubovitá linie (ora serrata). Dále se budu zmiňovat pouze o pars optica.

Sítňice se skládá ze dvou hlavních vrstev: zevní a vnitřní.

Zevní vrstvu představuje **retinální pigmentový epitel (RPE)**. Ten je velmi důležitý pro fyziologické fungování sítňice. Jedná se o specializované pigmentové buňky, které hlavně zajišťují metabolické potřeby fotoreceptorů. Pohlcojí použité a odloučené zevní části tyčinek a čípků – membranózní disky, které neustále dorůstají. Každá buňka RPE je ve spojení asi se 40 fotoreceptory a pohlčí pomocí proteolytických enzymů během 70 let života přibližně 3 miliardy disků zevních částí fotoreceptorů. Dalším úkolem buněk RPE je resyntéza zrakového pigmentu rhodopsinu. Ten je obsažen v discích tyčinek. V buňkách RPE také dochází k produkci růstových faktorů. Tyto látky ovlivňují a regulují růst buněk, podílí se na regeneraci tkání ale i na zhoubném bujení. Např. vaskulární endotelový růstový faktor (VEGF) nezbytný pro udržení dobré propustnosti cévnatky. Dále buňky RPE tvoří tzv. zevní hemoretinální bariéru.¹ Retinální pigmentový epitel naléhá svou bazální membránou, která je součástí Bruchovy membrány (BM), na vnitřní vrstvu cévnatky (choriokapilaris). BM umožňuje transport živin z choriokapilaris. Buňky RPE obsahují melanin. Tento hnědý pigment chrání buňky sítňice před světelným poškozením např. tím, že mění nadbytečnou světelnou energii na tepelnou. Nejvyšší hustota RPE buněk je v oblasti makuly, což je dáno vysokými metabolickými nároky fotoreceptorů.

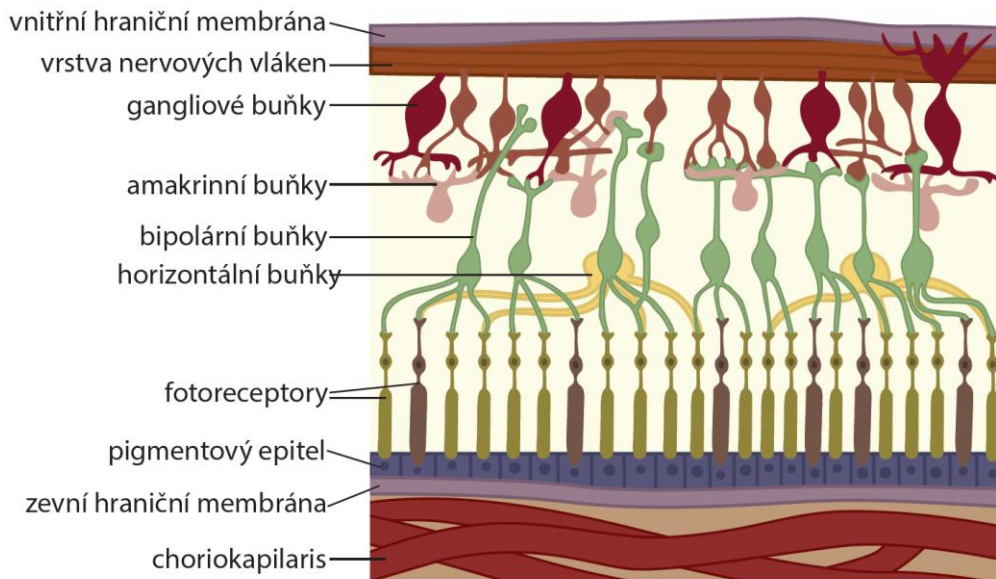
Vnitřní vrstva sítňice – **neuroretina** obsahuje světločivné a nervové buňky (bipolární, gangliové horizontální, amakrinní buňky), které jsou navzájem propojeny jak horizontálně tak vertikálně. Vrstva světločivných buněk (tyčinek a čípků) hraničí s pigmentovým epitelem a jejich světločivné výběžky jsou do něj zanořeny. Opačným směrem (dovnitř bulbu) jsou tyčinky a čípky svými výběžky napojeny na bipolární buňky

¹ Vnitřní hemoretinální bariéru tvoří endotelové buňky cév sítňice. Hemoretinální bariéra zabraňuje pronikání molekul z cév do mimocévního prostoru sítňice a je součástí tzv. hemato-okulární bariéry.

a ty jsou dále napojeny na větší buňky gangliové, které sbírají impulzy jdoucí sítnicí. Výběžky gangliových buněk představují vrstvu nervových vláken, které v počtu asi 1 milion utváří zrakový nerv. Neuroretina je s RPE pevně spojena jen v oblasti kolem papily a ora serrata. Mezi neuroretinou a RPE je subretinální prostor. Tyto vrstvy jsou k sobě přilehlé, za normálních okolností je tento prostor minimální, ale během patologických stavů (např. u VPDM) se zde může kumulovat subretinální tekutina či krev. V subretinálním prostoru se uskutečňuje metabolická výměna mezi choriokapilaris a fotoreceptory. [2; 5; 6; 7; 8; 9]

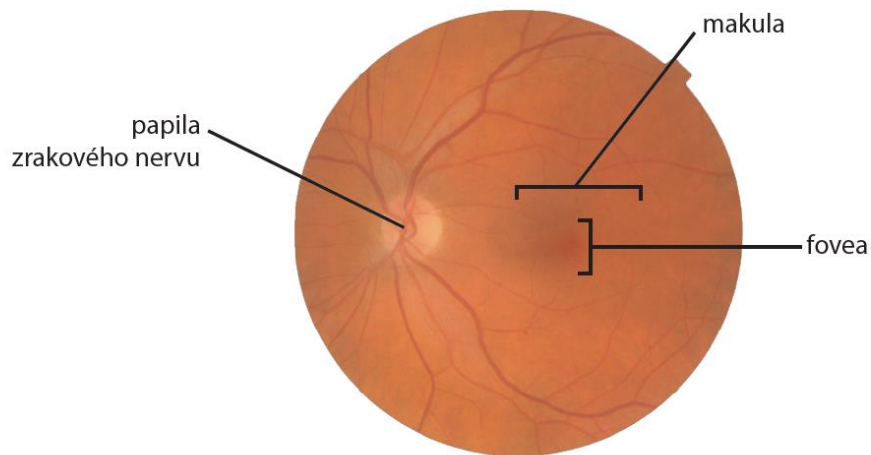
Histologicky má sítnice celkem 10 vrstev viz obrázek. (Pozn.: některá literatura uvádí vrstev 9, protože nezapočítává RPE.):

1. Pigmentový epitel
2. Vrstva fotoreceptorů – jejich membrány obsahují fotocitlivé pigmenty a mění se zde světelná energie na elektrický signál
3. Zevní hraniční membrána (membrana limitans externa) - tvoří ji propojené výběžky Müllerových buněk, které mají strukturní a metabolickou funkci
4. Zevní jaderná vrstva – obsahuje jádra tyčinek a čípků
5. Zevní plexiformní vrstva – propojení fotoreceptorů, bipolárních a horizontálních buněk. Do této vrstvy dosahují retinální kapiláry. Dochází zde k první synapsi.
6. Vnitřní jaderná vrstva – obsahuje jádra bipolárních, horizontálních, amakrinních buněk
7. Vnitřní plexiformní vrstva – propojení bipolárních a gangliových buněk, dochází zde k druhé synapsi.
8. Vrstva gangliových buněk – jádra gangliových buněk
9. Vrstva nervových vláken – výběžky gangliových buněk
10. Vnitřní hraniční membrána (membrana limitans interna) – tvoří hranici mezi sítnicí a sklivcem



Obrázek 1. Vrstvy sítnice (vlastní obrázek)

Z hlediska histologické struktury se sítnice liší ve své centrální a periferní části. Rozdíl je jak v rozložení fotoreceptorů, tak v tloušťce sítnice, která je v centrální části mnohem vyšší díky většímu množství bipolárních a gangliových buněk. Čípky, jejichž počet je asi 5 milionů a z celkového počtu fotoreceptorů tvoří cca 5 %, jsou uskupeny v oblasti centrální – v místě žluté skvrny (macula lutea). **Makula** má kruhovitý tvar o průměru 3-5 mm a tmavší barvu. Její střed se nazývá fovea a má průměr 1,5 mm. Hustota těchto receptorů sloužících k barevnému vidění za světla je v centrální oblasti vysoká. Od makulární oblasti do periferie počet čípků prudce klesá a zvyšuje se počet tyčinek. Těch je přibližně 100 milionů a zprostředkovávají vidění za šera a tmy. Na sítnici můžeme rozlišit dvě místa s odlišnou histologickou stavbou – foveolu a papilu. **Foveola** je střed fovey – malá prohlubeň s nejvyšší hustotou čípků a absencí tyčinek a cév. Tvar čípků je zde protáhlejší. Sítnice je ztenčená na minimum (0,05 mm), povrchové buňky a cévy jsou vytlačeny do stran a je v podstatě tvořena jen vrstvou fotoreceptorů. Je to místo fixace a nejostřejšího vidění, každý čípek je zde napojen na svou bipolární buňku a posléze buňku gangliovou. **Papila** zrakového nervu (papilla nervi optici) je kruhovitěho tvaru o průměru asi 1,5 mm a neobsahuje fotoreceptory (v zorném poli odpovídá slepému místu). Sbíhají se sem nervová vlákna – axony gangliových buněk a prochází tudy centrální sítnicová arterie a vena. Papila je viditelně ohraničená oproti okolní sítnici, uprostřed má prohloubení – fyziologickou exkavaci. Papila leží nazálně od zadního pólu oka. [2; 5; 6; 7; 8; 9]



Obrázek 2. Fyziologické oční pozadí, *upraveno dle* [10]

Fyziologické stárnutí sítnice: během tohoto přirozeného procesu se postupně zmenšuje počet buněk RPE, buňky mění svůj tvar i velikost a zároveň se snižuje jejich funkce. K tomu dochází vlivem kumulace hnědo-žlutého pigmentu – lipofuscinu uvnitř buněk. *Lipofuscin*, nazývaný také proteinem stárnutí, se vyskytuje v buňkách různých tkání a jeho množství se časem zvyšuje. Buňky RPE, které obsahují lipofuscin mnohem rychleji podléhají zániku (důsledkem aktivace lipofuscinu volnými kyslíkovými radikály). Zevní částí fotoreceptorů nejsou dostatečně pohlcovány a uvnitř Bruchovy membrány se ukládají zplodiny metabolismu a vznikají *drobné drúzy*. Tím, že klesá metabolická činnost RPE, fotoreceptory nejsou adekvátně vyživovány a snižuje se jejich množství. Počet tyčinek klesá o 30 %, k prvnímu úbytku dochází už ve věku 40 let. Počet čípků zůstává stejný a snižuje se až po 80 roce života. Stárnutím sítnice se také zmenšuje počet gangliových buněk a nervových vláken. Probíhá postupná atrofie vnitřních retinálních vrstev a při oftalmoskopickém vyšetření *pozorujeme ztrátu foveolárního reflexu*. Přes tyto změny má člověk zpravidla zachovanou normální zrakovou ostrost. [2; 5; 6; 11]

2 Věkem podmíněná makulární degenerace (VPMD)

Může být obzvláště v počátečních stádiích špatně odlišitelná od fyziologického stárnutí sítnice. Degenerace (úbytek a ztráta specializované funkce buněk) postihuje centrální část sítnice a cévnatky. VPMD je charakterizována skupinou poškození (lézí), mezi které zařazujeme drúzy, růst novotvořených cév, krvácení, kumulaci tekutiny a atrofii. Toto onemocnění je progresivní, způsobuje postupnou ztrátu centrálního vidění. Jedná se o onemocnění oboustranné. Většinou se nejprve projeví na jednom oku a v průběhu času i na druhém. Dle klinického nálezu se klasifikuje typ VPMD. Existují dva základní typy VPMD: suchá (atrofická, neexsudativní) a vlhká (exsudativní, neovaskulární) forma VPMD, přičemž je možná i jejich kombinace. Oba typy vedou k praktické slepotě, v rozvinutých zemích je to její nejčastější příčina u obyvatel nad 65 let věku. Vznik tohoto onemocnění je zapříčiněno více faktory najednou: kombinací predispozice jedince a vlivů zevního prostředí. [2; 3; 5; 11]

2.1 Rizikové faktory

Hlavním rizikovým faktorem je *věk*. Epidemiologické studie se shodují ve tvrzení, že se počet nově vzniklých případů a progresse onemocnění výrazně zvyšuje s věkem. Výskyt středně pokročilé VPMD se v populaci dvojnásobně zvyšuje s každou dekádou věku nad 60 let. Dalším rizikovým faktorem je *dědičnost*. Již byly objeveny některé geny ve spojitosti se vznikem VPMD. Jedná se o geny, jejichž produkty se účastní imunitní odpovědi, přenosu signálu, angiogeneze a oxidačního stresu. Zatím není prokázáno přesně kolik genů se na vzniku tohoto onemocnění podílí a jaký mají konkrétně vliv. Výskyt VPMD v rodině je důležitý faktor. Dle studií bylo zjištěno, že u sourozenců pacientů s VPMD je riziko pro rozvoj tohoto onemocnění asi 4x vyšší než u ostatní populace. *Kouření cigaret* je také prokázaným rizikovým faktorem. U kuřáků dochází ke snížení hladiny antioxidantů v krvi a také antioxidantních enzymů v sítnici, které chrání makulu před volnými kyslíkovými radikály. Počet nově vzniklých případů vlhké formy VPMD je u kuřáků výrazně vyšší. U dalších rizikových faktorů jsou studie ve svých závěrech nejednotné, ale obecně se uvádějí v souvislosti se vznikem a rozvojem VPMD. Patří sem hypertenze, kardiovaskulární onemocnění, vyšší hladina cholesterolu a tuků v krvi, diabetes mellitus, UV záření. Za negativní vliv se také považuje světlá duhovka.

Ta totiž obsahuje nižší množství melaninu, který chrání buňky před oxidačním poškozením vyvolaným světlem. V minulosti některé studie naznačovaly, že operace katarakty může urychlit progresi suché formy do vlhké formy VPMD. Nejnovější studie na velkých souborech pacientů ovšem tyto výsledky nepotvrdily. [2; 3; 5; 11]

2.2 Suchá forma VPMD

Suchá forma VPMD vzniká zanikáním kapilár v choriokapilaris. Je rozšířenější, vyskytuje se asi u 80-90 % pacientů. Je typická pomalejší progresí a tvorbou drúz nažloutlé barvy.

Drúzy jsou depozita mimobuněčného odpadního materiálu – převážně lipofuscinu. Dalšími složkami, které drúzy obsahují jsou např. imunoglobuliny, fibrinogen, reaktanty akutní fáze. Drúzy vznikají v případě snížené propustnosti BM. Nalézají se mezi vrstvou RPE a BM a v důsledku způsobují funkční změny fotoreceptorů. Dle vzhledu a velikosti se drúzy dělí na dvě základní skupiny: tvrdé a měkké. Velikost drúz se určuje podle průměru velké vény při okraji papily, který má 125 mikrometrů. Tvrdé drúzy jsou menší, jejich velikost je do poloviny průměru vény, tj. do 63 mikrometrů. Jsou to ostře ohraničené hyalinní ložiska, jejichž výskyt představuje celkem malé riziko přechodu k pozdním formám VPMD. Ale v případě jejich zvýšeného počtu nad osm hrozí vznik měkkých drúz. Měkké drúzy jsou větší než 63 mikrometrů a jejich okraje nejsou přesně ohraničené. Tento typ drúz je lipidové povahy a je spojován s rizikem přechodu do vlhké formy. Pro výskyt drúz jsou typické změny, které probíhají v čase. S přibývajícím věkem se zpravidla zvětšují. Tvrdé drúzy se pak mohou přeměnit se na měkké. Měkké drúzy se slučují do větších celků. Pokud drúzy časem kalcifikují, okolní buňky RPE atrofují.



Obrázek 3. Tvrdé a měkké drúzy (*vlastní fotografie*)

Pro suchou formu VPMD jsou kromě drúz charakteristické změny v RPE, kde dochází k *přesunům pigmentu*. V určitých místech nastává hyperpigmentace (buňky RPE naplněné lipofuscinem a následně odumřelé jsou pohlceny okolními buňkami RPE) a depigmentace (lokální úbytek buněk RPE – atrofie). Počínající atrofie předchází konečné stádium suché formy – **geografickou atrofií (GA)**. Jedná se o ohraničené ložisko s prosvítajícími cévami cévnatky (velikost 175 mikrometrů, což odpovídá asi 8 buňkám RPE). Přitom nastává i atrofie přilehlé oblasti buněk choriokapilaris a neuroretiny. Geografická atrofie vzniká zpravidla mimo centrum fovey. Postupem času se rozšiřuje a v typicky podkovovitým tvaru foveolu obkružuje. Ta je zasažena nakonec. Ke ztrátě zraku tedy dochází postupně. Časový interval rozvoje geografické atrofie do stadia praktické slepoty je individuální, průměrně se uvádí kolem 9 let. GA vzniká buď jako primární forma VPMD (spontánně) nebo může vzniknout sekundárně následkem shluku měkkých drúz či jejich vstřebání, oploštění ablace RPE, ruptury RPE. [2; 5; 6; 7; 11; 12]

2.3 Vlhká forma VPMD

Vlhká forma VPDM je závažnější pro svůj rychlý a destruktivnější průběh. Pokud není léčena, vede ke ztrátě zraku během několika měsíců nebo dokonce i týdnů. V případě akutního krvácení z neovaskulární membrány může dokonce dojít k okamžité ztrátě centrálního vidění. Vlhká forma je charakteristická *choroidální neovaskularizací (CNV)*. Jedná se o proces tvorby patologických cév, který nastává v důsledku přítomnosti drúz, přičemž rizikovější jsou měkké splývající. Hmoty patologického materiálu mezi buňkami RPE a Bruchovou membránou omezuje látkovou výměnu. U buněk sítnice tak nastává hypoxie a ta zapříčiní zvýšenou produkci angiogenetických faktorů – především cévního růstového faktoru (vascular endothelial grow factor, VEGF), růstového faktoru fibroblastů (basic fibroblast grow factor, bFGF) a některých interleukinů (IL).² Novotvorbu cév (angiogenezi) může vyvolávat každý faktor samostatně. Složitým procesem se aktivuje kaskáda enzymatických dějů, nejprve dochází k rozšíření a zvýšení propustnosti původních cév. Molekuly VEGF působí na endoteliální buňky cév choroidey, aktivují je k produkci proteolytického enzymu matrix metaloproteinázy (MMP). Jeho působením dochází k rozvolňování mezibuněčných spojů mezi endotelovými buňkami cév choroidey. Následně se mohou endoteliální buňky přesunovat a dělit. Potom se vzájemně pospojují a vytvoří nové kapiláry. Novotvořené cévy časem vyzrávají a vytvářejí cévní řečiště. Vytvoří se systém vyživujících cév (feeder vessels) a přidávají se fibrózní složky. Fibrózní složky začnou časem převažovat a proces neovaskularizace ustává, CNV se přeměňuje na jizvu. Konečným stadiem vlhké formy VPDM je disciformní jizva bílé nebo nažloutlé barvy.

Pro rozšíření CNV je důležitý stav Bruchovy membrány. Pokud je neporušená, CNV se nemůže rozšířit pod RPE a do neuroretiny. Předpokladem jsou vzniklé fenestrace (otvory) v BM. K těm dochází na základě působení metaloproteinázy. Enzymatickým rozpadem BM vznikají prostory, kudy nové cévy prorůstají. Prorůstání novotvořených cév je definováno jako chorioidální neovaskulární membrána (CNV). Její přítomnost je spojena s retinálním edémem. Neovaskularizované cévy totiž nemají těsná spojení

² Růstové faktory (growth factors, GF) ovlivňují a řídí růst buněk, podílí se na regeneraci tkání ale i na zhoubném bujení. Interleukiny zprostředkovávají komunikaci mezi buňkami, regulují růst a dělení buněk, účastní se imunitní odpovědi organismu např. zánětu. [7; 38]

endotelových buněk a propouštějí tekutinu. Následně dochází ke vzniku tvrdých exsudátů.

Dalším charakteristickým projevem vlhké formy je **ablace RPE**. Jedná se o odchlípení RPE od choriokapilaris a klinicky se projevuje jako ostře ohraničené polokulovité vystoupení RPE. Dle příčiny vzniku se rozlišují ablace serózní, hemoragická, fibrovaskulární a drúzová. Hemoragická a fibrovaskulární ablace vzniká prasknutím křehkých neovaskulárních cév. Serózní ablace vzniká důsledkem toho, že neovaskularizované cévy nemají těsná spojení endotelových buněk a propouštějí tekutinu. Drúzová ablace je způsobena vlivem splývání měkkých drúz. Jako komplikace může nastat trhлина nebo ruptura RPE, kterou zpravidla doprovází krvácení. [2; 5; 7; 11; 12; 14]

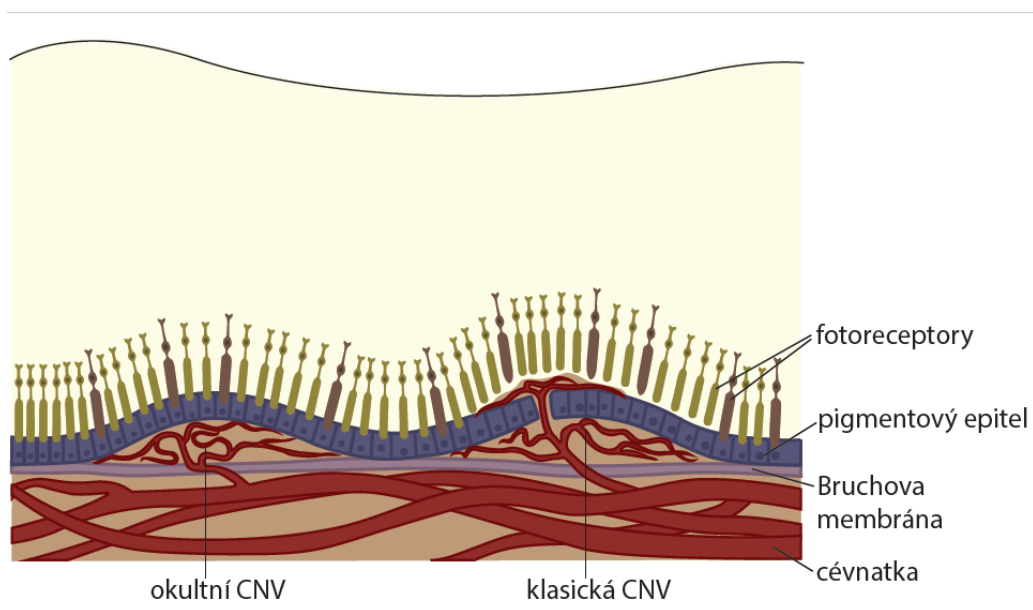


Obrázek 4. Subretinální krvácení [14]

2.3.1 Rozdělení CNV

Z hlediska léčby je důležitá lokalizace a typ neovaskularizací. Dle lokalizace CNV vůči RPE rozeznáváme dva základní typy: okultní a klasickou CNV. **Okultní CNV** se projevuje v počátečních stádiích VPMD, neovaskularizace probíhá pod RPE. Podle angiografického nálezu se okultní CNV dělí na 2 typy: 1) membránový typ, u kterého je

přítomna fibrovaskulární ablace RPE a 2) serózní typ, kdy dochází k serózní ablaci prosakováním tekutiny z neurčeného zdroje. **Klasická CNV** vzniká z okultní a novotvořené cévy se objevují až v subretinálním prostoru skrz porušený RPE. Patologické ložisko je dobře ohraničené a při jeho okraji je obvykle krvácení. Okultní CNV se nazývá také I. typ CNV a klasická CNV je pak II. typ CNV. Možné jsou i přechodové typy, které obsahují složku jak klasickou tak i okultní. Podle poměru velikostí těchto složek rozeznáváme **převážně klasickou CNV** (klasická část zde tvoří více než polovinu velikosti léze) a **minimálně klasickou CNV** (okultní část tvoří více než polovinu velikosti léze).



Obrázek 5. Klasická a okultní CNV [12]

Další rozdělení posuzuje lokalizaci CNV vzhledem k fovee: 1) *subfoveolární CNV*, která se nachází pod středem fovey a je nejčastější, 2) *juxtafoveolární CNV*, která je vzdálená do 200 mikrometrů od fovey a 3) *extrafoveolární CNV* v případě vzdálenosti větší než 200 mikrometrů od fovey. [2; 5; 7; 11; 12; 14]



Obrázek 6. Extrafoveolární membrána [14]

2.3.2 Zvláštní typy CNV

Retinální angiomatózní proliferace (RAP) – tvoří přibližně 15 % případů vlhké formy VPMD a je častější u nejstarších pacientů. Neovaskularizace postupuje opačným směrem než obvykle. RAP má tři stadia. Nejprve se novotvořené cévy objevují v neuroretině mimo foveu. V dalším stadiu pak pronikají mezi fotoreceptory a RPE. V posledním stadiu je patrná CNV s fibrovaskulární ablací RPE. Novotvořené cévy vytvoří propojení retinálního a choroidálního řečiště – chorioretinální anastomózu. RAP nereaguje tak dobře na léčbu jako klasické formy VPMD a tím pádem má horší prognózu ve stabilizaci vize pacienta. Pro diagnostiku je záludná v tom, že její stadia jsou podobné počínající diabetická makulopatii, okultní CNV nebo klasické CNV.

Polypoidní choroidální vaskulopatie (PVC) – je diagnostikovaná asi v 10 % případů vlhké formy VPMD, u Asiatů dokonce až v 50 %. Při tomto typu jsou cévy choroidey patologicky změněné a typicky vakovitě rozšířené. Nenacházíme drúzy. PVC má chronickou tendenci, opakovaně dochází po klidovém období nemoci k znovuobjevení příznaků. Dochází k vícečetným hemoragickým a serózním ablacím RPE. Pod ablací postupně dochází ke zmnožení vaziva a vzniká léze velmi podobná disciformní jizvě. [2; 5; 15]

2.4 Subjektivní potíže pacientů s VPMD

Toto onemocnění není bolestivé. Obvykle nejprve nastává zhoršení vize do blízka obzvláště za zhoršených světelných podmínek. Pacienti udávají výpadky zorného pole (pozitivní centrální skotom) v podobě šedé a později černé skvrny. Stává se ale také, že pacienti nezaregistrují prvotní příznaky, když mají dobré funkce druhého oka. Typické jsou deformace obrazu – pokřivené linie (metamorfopsie). Metamorfopsie viděné každým okem zvláště, mohou být kompenzovány v binokulárním vjemu. Někdy pacienti udávají zmenšení obrazu (mikropsie), zhoršenou adaptaci na tmou, změny vnímání barev, světloplachost. V pozdějším stádiu onemocnění je charakteristická mizející schopnost rozeznat obličeje. [2; 3]

3 Vyšetřovací metody

3.1 Subjektivní vyšetřovací metody

Vyšetření zrakové ostrosti – obvykle se po odebrání anamnézy vyšetřuje zraková ostrost do dálky. V klinické praxi se používají speciální *optotypy ETDRS*³, které jsou standardně konstruovány na vzdálenost 4 m a na rozdíl od klasických optotypů mají v každém řádku stejný počet písmen (5). Vyšetření se provádí s korekcí a vízus se hodnotí podle počtu přečtených písmen. Jako doplňující vyšetření se může provést vyšetření zrakové ostrosti na blízko. Vyšetření kontrastní citlivosti a barvocitu se běžně neprovádí. [5; 6; 14]

K orientačnímu vyšetření makulárních patologií slouží *Amslerova mřížka*. Jedná se o subjektivní vyšetření, kdy pomocí tabulky se čtverečkovým vzorem a fixačním bodem uprostřed zjišťujeme přítomnost metamorfopsií a skotomů v centrálním zorném poli pacienta. Vyšetření se provádí monokulárně s korekcí na vzdálenost 30 cm (tím je splněna podmínka, že je jeden čtvereček viděn úhlem 1°). Toto vyšetření, které provádí např. optometrista nebo praktický lékař, může odhalit už počínající suchou formu VPMD. Každý indikovaný pacient je poučen o samovyšetření doma, které by měl provádět jednou týdně. Při sledování metamorfopsií platí, že jakmile pacient zaznamená změny nebo zhoršení (které mohou znamenat např. přechod suché formy do vlhké formy nemoci), měl by navštívit oftalmologické pracoviště. [5; 11; 16]

3.2 Objektivní vyšetřovací metody

Biomikroskopie – základní vyšetření na šterbinové lampě. Oční pozadí lékař hodnotí obvykle za pomoci přídavných čoček, které drží v ruce ve vzdálenosti asi 1 cm před okem pacienta. Užívá se hlavně Volkova čočka o hodnotě + 90 D a pro detailnější

³ Název optotypů je dle studie Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, pro kterou byly vytvořeny z důvodu přesnějšího hodnocení vízu než na Snellenových optotypech. Studie probíhala v USA v letech 1979-1985 a účastnilo se jí 3711 pacientů. Hlavní cíl studie EDTRS bylo zjistit, kdy je nejvhodnější čas pro zahájení léčby laserovou fotokoagulací (viz. str. 15) u pacientů s diabetickou retinopatií. Také zkoumala účinnost této léčby a vliv aspirinové léčby u pacientů s kardiovaskulárními chorobami na progresi diabetické retinopatie). [25]

vyšetření makuly čočka o hodnotě + 60 D. Při užití štěrbinové lampy binokulárně, vzniká u vyšetřujícího prostorový vjem. Pro toto vyšetření je nutné, aby měl pacient dilatované zornice. Přibližně 20 minut předem se do spojivkového vaku aplikují mydriatika – oční kapky s tropicamidem nebo phenylephrinem, jejichž účinek odezní asi po třech hodinách. Kontraindikace k aplikaci mydriatik je přítomnost určitého typu dříve používaných nitroočních čoček fixovaných do zornice. Biomikroskopie je důležitá vyšetřovací metoda i na pracovišti se superzobrazovacími technikami. Umožní lékaři prohlédnout celou sítnici a vyloučit další patologie např. odchlípení nebo hypoxii v periférii sítnice, kdežto ostatní techniky jsou zaměřeny hlavně na centrum. [5; 12]

Fundus kamera – slouží k pořízení fotodokumentace očního pozadí. Je to digitální sítnicová kamera, která nabízí různé režimy fotografování. Standartní je barevné foto fundu, které umožní diagnostiku počínající i pokročilé retinální patologie podle změny barevného odstínu sítnice. Rutinně se také používá režim red-free foto. Za pomoci zeleného filtru je zvýrazněn kontrast cév a povrchu sítnice. V tomto režimu se lépe zobrazují tvrdé drúzy. Dále fundus kamera dokumentuje angiografie a autofluorescenci fundu (viz str. 19, 20). [11; 12; 17]



Obrázek 7. Disciformní jizva - fundus kamera klasický a red free snímek [14]

Vyšetření OCT (optická koherentní tomografie) – analyzuje jednotlivé vrstvy sítnice. Tato diagnostická metoda byla uvedena do klinické praxe v roce 1997, rychle se rozšířila a zdokonalila. Dnes je oftalmology považována za standartní vyšetření pro přesnou diagnostiku. Ve výsledku dává detailní informace o vrstvách sítnice, přičemž lékař hodnotí např. tloušťku vrstev, deformaci křivky sítnice, reflektivitu. Následně pak

může posoudit např. typ a lokalizaci CNV, stupeň atrofie sítnice a RPE, ablaci RPE, přítomnost a typ drúz. Tato metoda umožňuje srovnávání výsledků měření přesně stejného místa v čase, což je výhodné pro sledování vývoje nemoci a efektu léčby. OCT měření je součástí indikačních kritérií pro schválení Anti VEGF terapie – viz dále. Pro pacienta je výhodou, že je neinvazivní. Sítnice se zobrazuje transpupilárně a většinou není nutná arteficiální mydriáza. Nelze ji ovšem uplatnit u pacientů, kteří mají nedostatečně průhledná optická média v oku (např. při dystrofii rohovky, výraznější kataraktě, sklivcových zákalech a krváceních). Vyšetření OCT v současné době nehradí zdravotní pojišťovna a jeho cena je přibližně 300,- Kč za jedno oko.

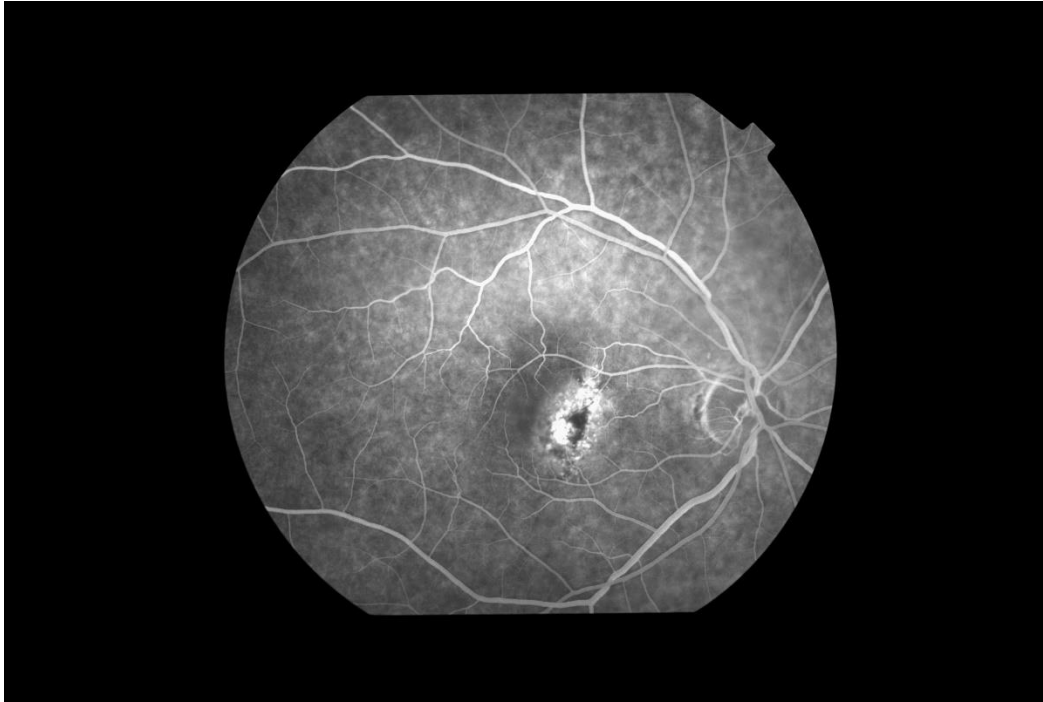
V principu je OCT vyšetření analogií A-skenu při ultrazvukovém vyšetření oka, místo zvuku je zde použito světlo. Zabudovaný interferometr měří časový rozdíl odrazu kontrolního paprsku (odraženého od referenčního zrcadla) a měřícího paprsku (odraženého od vrstev sítnice). Má vysokou rozlišovací schopnost-pro srovnání nové OCT přístroje mají rozlišení 5 mikrometrů a ultrazvukové vyšetření 150 mikrometrů. Výstupní snímky jsou buď barevné nebo v odstínech šedi, které jsou vhodnější pro pozorování velmi malých detailů. [5; 11; 12; 18]



Obrázek 8. Záznam OCT, klasická CNV s ablaci smyslového epitelu [14]

Angiografie – vyšetření cév. Další vyšetřovací metodou užívanou převážně v případech vlhké formy VPMD je *angiografie*-vyšetření cév. Invazivním nebo neinvazivním způsobem jsou zobrazeny cévy a průtok krve v sítnici a cévnatce. Při invazivním vyšetření je pacientovi do žíly aplikována kontrastní látka a následně pořízeno několik fotografií očního pozadí pomocí sítnicové kamery s předsazenými filtry. Dle typu použitého barviva se rozlišuje angiografie fluorescenční a indocyaninová.

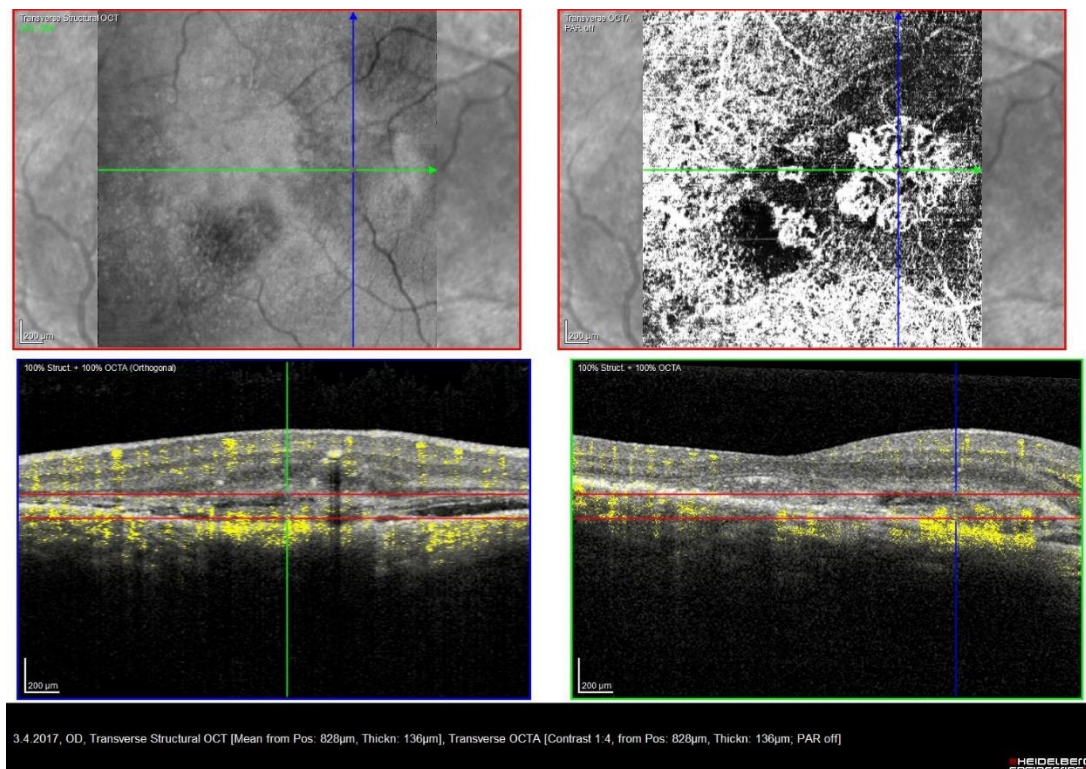
U *fluorescenční angiografie (FAG)* je to fluorescein, který vyzařuje žlutozelené světlo při osvětlení přes modrý filtr. Přibližně za 10 sekund po jeho podání se fluorescein dostává do cévního řečiště cévnatky a sítnice. Fyziologicky jsou tyto cévní systémy jsou oddělené. Molekuly fluoresceinu prostupují skrz póry v cévách choriokapilaris do prostoru pod RPE, který tvoří neprostupnou bariéru a proto se fluorescein nedostane do subretinálního prostoru. Retinální cévy nemají póry, endotelové buňky zde tvoří pevná spojení, takže za normálních okolností nedochází k pronikání fluoresceinu do sítnice. Patologické stavy se při tomto vyšetření projeví na angiogramu jako místa s abnormální fluorescencí, která je buď snížená (hypofluorescence) nebo zvýšená (hyperfluorescence). Hypofluorescence vzniká např. podkladě intraretinálního, subretinálního krvácení nebo přítomností většího množství exsudátu, které zablokuje zobrazení normální fluorescence kamerou. Druhým důvodem pak může být vymizelý průtok krve např. při geografické atrofii. Hyperfluorescence je následek poruchy hemoretinální bariéry. Dochází k prosakování barviva do mimocévního prostoru např. při ablaci RPE, nebo z novotvořených cév. Vyšetření FAG je důležité k určení diagnózy vlhké formy VPMD. Také se provádí během léčby (např. při anti-VEGF léčbě nebo po laserovém ošetření), aby se vyhodnotila její efektivita. Fluorescein se z těla vylučuje ledvinami během 1 hodiny po aplikaci. U méně než 5 % pacientů se mohou objevit nežádoucí účinky do 1 minuty od aplikace v podobě nevolnosti (nauzea), které v naprosté většině případů odezní. Byly také popsány závažné vedlejší účinky jako např. obrny nervů, mdloba, anafylaktický šok. Mezi kontraindikace k tomuto vyšetření patří např. alergie na kontrastní látku, poruchy funkce ledvin.



Obrázek 9. Záznam FAG, subfoveálně lokalizovaná převážně klasická CNV [14]

Indocyaninová angiografie (ICGA) zobrazuje detailně krevní řečiště v cévnatce a s horším rozlišením v sítnici. Kontrastní látkou je indocyaninová zeleň, která vyzařuje infračervené světlo při osvětlení infračerveným světlem. Oproti FAG je možno zobrazit cirkulaci krve i přes přítomné krvácení, exsudáty nebo lipidové usazeniny. Proto se tato metoda užívá k upřesnění diagnostiky v případech ablací RPE a okultních CNV. Je vhodná pro diagnostiku retinální angiomatózní proliferace a polypoidální vaskulopatie. Patologie se na angiogramu zobrazí opět jako hypofluorescence nebo hyperfluorescence. Okultní choriovaskulární membrána se může projevit jako hot spot nebo plak. Hot spot je intenzivní fluorescentní bod (samotný nebo vícečetný), který nám signalizuje aktivně prosakující neovaskularizaci, retino-choroidální anastomózy nebo polypoidální lézi. Plak je plošná, dobře ohraničená hyperfluorescence a znamená tenkou, málo aktivní neovaskularizaci. Tyto obrazy se mohou navzájem kombinovat. Indocyaninová zeleň je z těla vylučována játry a v porovnání s fluoresceinem způsobuje méně časté a méně závažné nežádoucí účinky. Kontraindikace k tomuto vyšetření je alergie na jód a těhotenství. [2; 5; 11; 14] Některé přístroje umožňují provést vyšetření FAG i ICG současně (např. Heidelberg Retina Angiograph), potom je pacientovi aplikována jedna injekce s roztokem obou barviv. [16]

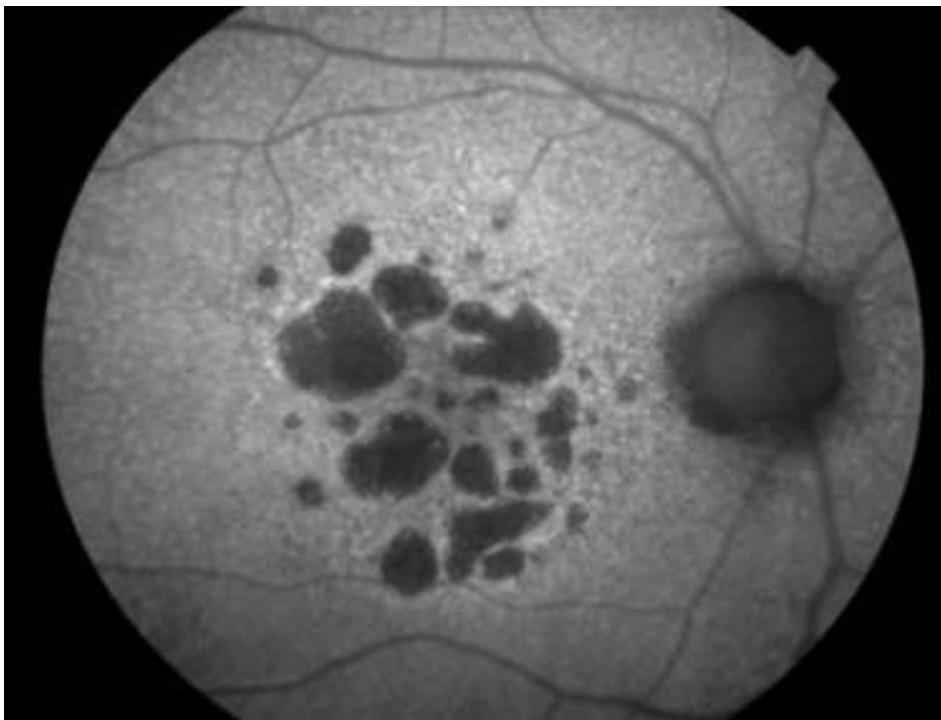
Neinvazivní metoda je *OCT angiografie* (OCT-A) - bezkontaktní vyšetření cévního zásobení oka. Její princip je založen na snímání pohybových rozdílů v sítnici, sekvenčně je zaznamenán pohyb červených krevních buněk. Na základě jejich reflexivity jsou provedeny několikrát na tom samém místě OCT B-scany. Ty jsou pak softwarově zpracovány a zrekonstruovány do podoby cévní kresby. Výsledným obrazem je trojrozměrná mapa krevního průtoku sítnice a cévnatky, přičemž je možno prohlédnout si jednotlivé vrstvy zvlášť. Tato nová metoda je rychlá, vyšetření trvá asi 5 min oproti FAG vyšetření, u kterého je to 20-30 min. Tím, že se pacientovi neaplikuje barvivo, nemá OCT-A nežádoucí účinky a je libovolně opakovatelná. Mezi kontraindikace patří zákaly optických médií oka, třes. Toto vyšetření nehradí zdravotní pojišťovna a jeho cena je přibližně 300,- Kč za jedno oko. [18; 19]



Obrázek 10. Záznam vyšetření OCT angiografie, CNV [14]

Autofluorescence fundu (ang. *fundus autofluorescence, FAF*) – zobrazovací neinvazivní metoda, která využívá přirozené fluorescence určitých látek vyskytujících se v sítnici. Tyto látky se nazývají fluorofory a jejich mapováním zjistíme funkční stav sítnice na buněčné úrovni. Dominantním fluoroforem v lidském oku je lipofuscin, který

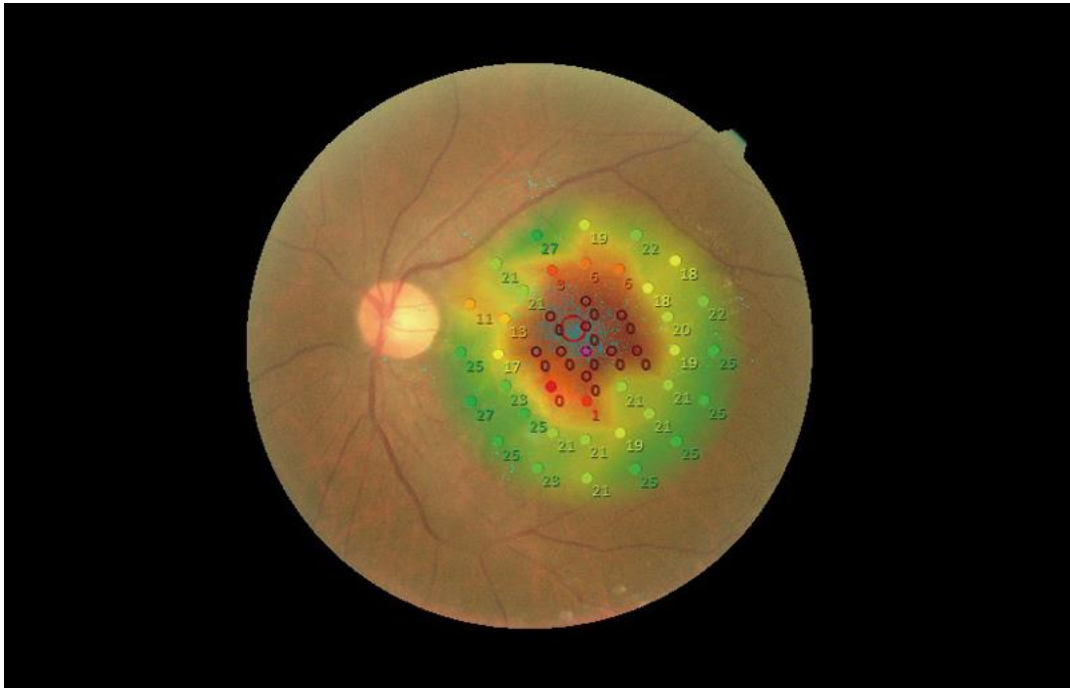
se kumuluje v RPE (viz str. 7). Když jsou granula lipofuscinu stimulována modrým světlem, emitují charakteristické žluté světlo. Fyziologický nálezn zobrazí makulu, cévy i papilu tmavě. Patologickým nálezem je zvýšená nebo snížená autofluorescence. Zvýšená FAF znamená dysfunkci RPE s nadměrnou kumulací lipofuscinu a může být předzvěstí vzniku geografické atrofie. Hyperfluorescence je často přítomna u okrajů již vytvořené geografické atrofie a lékař může podle ní předvídat směr šíření atrofie. Snížená FAF je důsledkem ztráty buněk RPE nebo fotoreceptorů, atrofie RPE se zobrazí jako kompletně černá oblast. Snížená fluorescence může být zapříčiněná také krvácením, edémem nebo zákaly optických médií oka tím, že blokují FAF. Toto vyšetření se provádí dvěma způsoby: 1) konfokální laserová skenovací oftalmoskopie (confocal scanning laser ophthalmoscopy, cSLO) jako součást některých OCT přístrojů a 2) fotografování fundus kamerou. Vyšetřením FAF může lékař odhalit skutečnosti, které nejsou viditelné jinými metodami a chorobné změny zachytí v časnějším stádiu. [2; 11; 18]



Obrázek 11. Autofluorescence fundu – geografická atrofie [20]

Mikroperimetrie – vyšetření zrakové funkce v makulární oblasti. V jednom přístroji je spojeno detailní mikroperimetrické vyšetření a barevná fotografie fundu. Toto doplňkové vyšetření se využívá k diagnostice, ke sledování nebo odhadování efektu léčby a také k vyšetření fixace. Hodnotí velikost centrálního skotomu, díky vysoké rozlišovací

schopnosti dokáže zjistit mikroskotomy i při dobré zrakové ostrosti pacienta. Na sítnici se promítá určitý počet světelných bodů, které mohou mít podle druhu zvoleného testu různou velikost, barvu a dobu trvání. Vyhodnocuje se prahová, nadprahová a kinetická citlivost sítnice v decibelech. Tu určuje podíl viděných bodů v decibelech k maximálnímu počtu bodů. Na fotografii očního pozadí jsou pak promítané body zobrazeny v barevné stupnici od 0 do 20 decibelů. [16; 17; 21; 22]



Obrázek 12. Záznam mikroperimetrie u VPMD [23]

4 Léčba VPMD

4.1 Léčba suché formy VPMD

V případě **suché formy VPMD** zatím není dostupná účinná léčba. Dle klinických studií je ale prokázán přínosný vliv dlouhodobého užívání doplňků stravy s antioxidanty. Antioxidanty jsou látky, které neutralizují nebo zpomalují oxidační reakce v organismu, při nichž volné kyslíkové radikály poškozují buněčné membrány, orgány, lipidy a proteiny. Volné kyslíkové radikály vznikají v organismu např. během metabolických dějů, při kouření cigaret a slunečním záření. Jestliže převažuje vznik těchto toxických forem kyslíku nad jeho odstraňováním, vzniká oxidační stres, který hraje velkou roli v patogenezi VPMD. Vlivem oxidačního stresu se zpomaluje metabolická aktivita RPE, následně dochází k akumulaci lipofuscinu v buňkách RPE. Při jeho aktivaci volnými kyslíkovými radikály se urychluje zánik buněk RPE a tím se snižuje počet fotoreceptorů. Oxidační stres je spojen s nízkou hladinou antioxidantů v organismu, zvyšujícím se věkem klesá schopnost vstřebávat tyto látky z běžné stravy. Na trhu je množství potravinových doplňků, které obsahují různé množství jednotlivých složek a jejich kombinace. [2; 3; 5; 11; 24; 25] Experimentální studie prokázaly, že dlouhodobým pravidelným užíváním určitých antioxidantů dochází ke zpomalení progresu onemocnění. V roce 2001 byla v USA ukončena v 6letá studie AREDS I. (The Age-Related Eye Disease Study), účastnilo 3640 pacientů s VPMD. Podle pokročilosti onemocnění byli rozděleni do třech skupin a užívali náhodně zvolený druh doplňků stravy (suplementů) ze čtyř možností: 1.) antioxidanty + zinek, 2.) samotné antioxidanty, 3.) samotný zinek, 4.) placebo. Složení a denní dávkování bylo následující: vitamín C 500 mg, vitamín E 400 IU, beta-karoten 15 mg, zinek 80 mg, měď 2 mg. Ve výsledku byla suplementace nejúčinnější pro pacienty ve středním stádiu VPMD, kteří užívali antioxidanty se zinkem. V této skupině se prokázalo snížení rizika rozvinutí horších stádií o 25 % a snížení rizika ztráty centrálního vidění o 19 %. V roce 2013 byla ukončena 5letá studie AREDS II., jejíž cílem bylo zjistit, jestli změna složení antioxidantů bude mít větší efekt na snížení rizika přechodu do horší formy. Účastnilo se 4203 pacientů se středně pokročilou VPMD. Ve výsledku neoptimálnější složení suplementů je: nahrazení

beta-karotenu luteinem 10 mg a zeaxantinem 2 mg, snížení množství zinku na 25 mg, doplnění omega 3 mastných kyselin 1000 mg.⁴

V léčbě suché formy byla testována hemorheoferéza (zkráceně také rheoferéza), která má za cíl zlepšit průtok krve v sítnici a cévnatce. Je to proces dvojité filtrace plazmy pacienta za účelem snížení podílu obsažených vysokomolekulárních látek a lipoproteinů (např. LDL cholesterol, fibrinogen, imunoglobulin M). Tento proces absolvuje pacient 8x během 10 týdnů a po roce 1x. Následně dojde ke zvýšení tekutosti krve. Zlepší se transport přes Bruchovu membránu a normalizuje se látková výměna mezi RPE a choriokapilaris. Tím se sníží se ischemie a produkce VEGF. Studie provedené v USA i v Evropě potvrdily, že tato metoda zabraňuje přechodu suché formy VPMD do vlhké formy, dochází k úbytku či vstřebání měkkých drúz, stabilizaci nebo i zlepšení vízu. V ČR se výzkumem rheoferézy zabývá pracoviště FN Hradec Králové. Výsledky jejich studie provedené v letech 2005 až 2008 potvrdily stabilizaci či zlepšení vízu u 72 % léčených pacientů a přiložení plochy odchlípeného RPE u asi 92 % pacientů. Mezi kontraindikace patří např. akutní infekce, malignita (zhoubný nádor), dekompenzovaný diabetes a dekompenzovaná hypertenze. Bohužel je tato terapie velmi nákladná a není zavedena do praxe. [2; 3; 26; 27]

4.2 Léčba vlhké formy VPMD

V současné době je hlavní *léčbou* tzv. **anti-VEGF terapie**. Jedná se o biologickou léčbu, která působí proti vzniku cév. Blokuje angiogenní růstové faktory – zejména vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF) tím, že zabraňuje jeho vazbě na receptory cévních buněk VEGFR – 1 a 2. V očním lékařství je tato terapie zavedena v roce 2004. Od roku 2006 je dostupná v ČR a postupem času odsunula do pozadí ostatní léčebné metody. [5; 6; 11; 15]

⁴ Karotenoidy lutein a zeaxantin jsou základní pigmenty v oblasti makuly a pohlcují UV-záření. [2]

4.2.1 VEGF

jsou proteiny, které hrají důležitou roli v různých tělesných procesech – fyziologických např. při zánětu a hojení ale i patologických, jestliže jsou zvýšeně produkovány. Existuje více typů VEGF: VEGF A, B, C, D, E a PlGF (placentární růstový faktor). Typ VEGF A je odpovědný za choroidální a retinální neovaskularizaci (viz str. 9). Existuje v 6 základních izoformách, přičemž jednotlivé izoformy mají různou funkci. V oku je nejvíc produkována forma VEGF A 121 a VEGF A 165. Jako jejich rezervoár funguje sklivce, odkud dochází k postupnému uvolňování těchto látek. Jejich zvýšené množství bylo prokázáno ve sklivci a sítnici u pacientů s vlhkou formou VPMD. [5; 6; 11; 15]

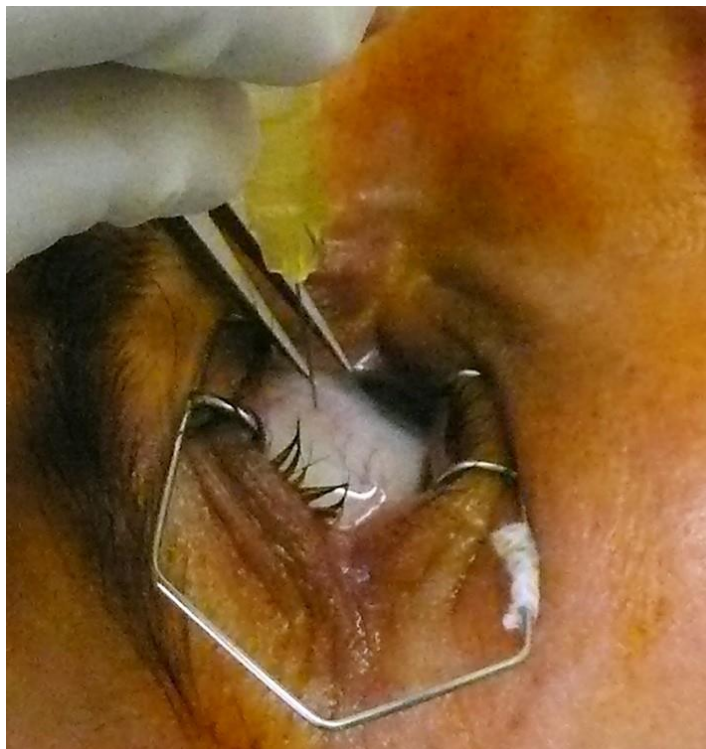
4.2.2 Anti-VEGF terapie

Současná anti – VEGF léčba je založená na blokádě již vyprodukovaných faktorů. (Léčba spočívající v zamezení samotné produkce faktorů probíhá zatím pouze v rámci klinických mezinárodních studií.) V oftalmologii používané VEGF blokátory jsou: ranibizumab a aflibercept. Ranibizumab – preparát *Lucentis* je v ČR používán od roku 2008 a je nejpoužívanější. Inhibuje všechny izoformy VEGF A. Po aplikaci vytváří s molekulou VEGF vazbu a tím znemožní její přichycení k receptorům. Aflibercept – preparát *Eylea*, v ČR dostupná od roku 2013, blokuje všechny izoformy VEGF A a navíc také PlGF. Molekula afliberceptu má stejnou sekvenci aminokyselin jako receptory VEGFR a po aplikaci působí jako past – anglický termín je VEGF Trap. U obou preparátů je možná tzv. switch terapie – tzn. jejich záměna během léčby, která se používá v případě tachyfylaxe (snížení účinku léku při jeho opakovaném podání).

Anti-VEGF látky jsou aplikovány do sklivce formou nitrooční injekce. Zákrok provádí lékař za aseptických podmínek na operačním sále. Pacient je v lokální anestézii, ke které se nejčastěji používají oční kapky tetrakain nebo xylokain. V dnešní době se již upustilo od ATB oční kapek před a po zákroku, protože bylo zjištěno, že riziko vzniku endooftalmitidy je stejné. Místo vpichu je přibližně 4 mm od okraje limbu, přičemž by stejné místo nemělo být užito opakovaně. Množství léku, které se aplikuje je velmi nízké - 0,05 ml. Při větším množství aplikované látky by došlo k velkému vzestupu nitroočního tlaku. Po zákroku jsou pacientovi aplikovány kapky na snížení nitroočního tlaku. Oba preparáty jsou dobře tolerovány, nežádoucí účinky nejsou časté. Mezi okulární patří: oční

bolest, spojivkové krvácení, vznik sklivcových zákalků, zvýšení nitroočního tlaku, odchlípení sítnice, subretinální krvácení, infekční nitrooční zánět, traumatická katarakta. K celkovým nežádoucím účinkům patří |: tromboembolické cévní příhody, infarkt myokardu, cévní mozkové příhody, zvýšení krevního tlaku. [5; 6; 11; 15]

Terapii anti-VEGF hradí zdravotní pojišťovny při splnění kritérií – vstupní vÍzus pacienta je v rozmezí 6/12-6/60, CNVM prokazuje známky aktivity, rozsah případného subretinálního krvácení je o velikosti max. 25 % velikosti léze. Pokud je vÍzus pacienta horší než 6/60, nebo má nález na makule v posledním stadiu nemoci, tak se dle zdravotní pojišťovny léčba ukončí. Cena jedné dávky je přibližně 25.000,- Kč. Režim dávkování injekcí je používán tzv. Treat and extend: při zahájení léčby se aplikují tři dávky s odstupem 1 měsíc. Následují dávky po měsíci, dokud nevyjmizí aktivita na CNV. Časové rozmezí mezi těmito dávkami se prodlužuje nebo snižuje o 2 týdny, přičemž maximální prodloužení je o 3 měsíce. Kontraindikace k anti-VEGF terapii jsou okulární a periokulární infekce, přecitlivělost na složky přípravku. Účinek léčby se projeví zastavením poklesu zrakové ostrosti, zmenšením nebo vymizením makulárního edému a vstřebáním hemoragií, zmenšením velikosti CNV. K zastavení zhoršujícího se vývoje onemocnění je nutné trvalé podávání léku. Po ukončení léčby totiž může dojít k reaktivaci CNV a zhoršení zrakových funkcí. [2; 5; 6; 11; 12; 28]

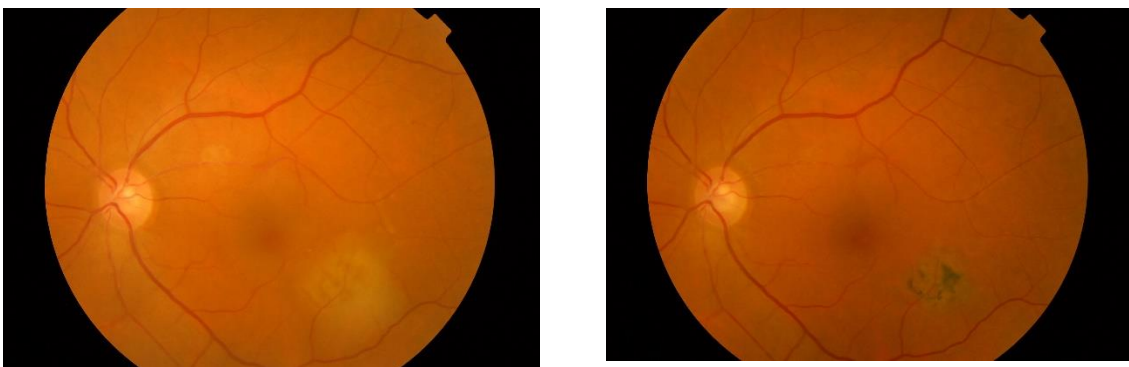


Obrázek 13. Aplikace anti-VEGF (vlastní fotografie)

4.2.3 Další léčebné metody

Pneumatické přemístování krvácení – je léčba submakulárního krvácení, které může nastat jako komplikace vlhké formy VPMD. Jejím cílem je přemístit krevní sraženinu z místa žluté skvrny do dolní periferie sítnice a také zlepšit její vstřebání. Do sklivce se aplikují expanzní plyny nebo vzduch v lokální anestezii. Po výkonu je pacient polohován 2 dny až týden v pozici obličejem dolů, aby plyny ve sklivci mohly působit tlakem na sraženinu. K jejímu vstřebání se při tomto zákroku aplikuje se do sklivce tkáňový aktivátor plazminogenu (rt-PA), který má trombolytický účinek. Aby byla tato metoda je úspěšná, je důležité, aby byla provedena maximálně několik dnů po vzniklém krvácení. Pacientům se můžou zlepšit zrakové funkce, ale prognóza je špatná. Mezi kontraindikace patří neschopnost spolupráce pacienta při polohování. Mezi možné nežádoucí účinky patří: zvýšený nitrooční tlak, bolest oka, progresse šedého zákalu, odchlípení sítnice, endooftalmitida. [5; 29]

Laserová fotokoagulace je v současné době raritně používaná léčebná metoda, indikuje se dnes pouze u malých extrafoveálních CNV. Jedná se o trvalé zničení poškozené tkáň laserovým paprskem, který je absorbován v této oblasti za přeměny v tepelnou energii. Následně vznikne koagulační nekróza, která zasáhne i okolní zdravou tkáň. Po tomto výkonu za 1-2 měsíce by mělo být provedeno kontrolní FAG vyšetření z důvodu možné recidivy nebo progresse CNV. [5; 11]



Obrázek 14. Extrafoveální CNV – před a po zákroku [14]

Fotodynamická terapie (Photodynamic Therapy, PDT) zavedená v roce 2000 se v současné době nepoužívá, protože nedosahuje tak dobrých výsledků jako anti-VEGF

léčba. Možné je její použití u pacientů, kteří jsou na anti-VEGF léčbu přecitlivělí. Cílem této metody je uzavření novotvořených cév pomocí fotochemické reakce. Pacientovi je aplikovaná intravenózně fotosenzitivní látka verteporfin (preparát Visudyne), která se naváže na lipoproteinové receptory v neovaskulární membráně. Následně se membrána ozáří laserem. Vzniklá reakce ve výsledku poškozuje endotel novotvořených cév a vede k jejich trombotickému uzávěru a poté k regresi CNVM a stabilizaci zraku. Jedná se o bezpečnou metodu, při které nedochází k poškození zdravé tkáně. Na druhou stranu dochází k častým recidivám CNVM i po opakované léčbě. Ty jsou zapříčiněny hypoxií v místě uzávěru cév a následné zvýšené sekreci VEGF faktorů. Kontraindikace k PDT léčbě je porfyrie (onemocnění, při kterém se v kůži hromadí porfyriny-chemické sloučeniny způsobující nadměrnou fotosenzitivitu), užívání léků s vedlejším fotosenzitivním účinkem např. sulfonamidy (k léčbě bakteriálních infekcí), postižení jater a dekompenzovaná choroba srdeční.

Po aplikaci verteporfinu je každý pacient fotosenzitivní po dobu 24 hodin. Proto by neměl být v kontaktu s UV zářením a silnými zdroji světla 48 hodin po zákroku. Oči by si měl chránit pacient brýlemi s UV filtrem. Cena jedné dávky preparátu Visudyne je přibližně 24.000,- a hradí jí zdravotní pojišťovny při splnění kritérií: vízus je alespoň 6/60 a průměr CNV je maximálně 5,4 mm. [11; 12; 4]

Mezi historické metody léčby VPMD patří chirurgické odstranění CNV, translokace makuly a transpupilární termoterapie (TTT).

4.3 Metody léčby se slibnou budoucností

Léčba pomocí kmenových buněk – má záměr nahradit poškozené buňky RPE a fotoreceptory. Kmenové buňky jsou primární, nesespecializované buňky, z nichž dalším dělením vznikají zralé buňky s určitou funkcí. Rozlišujeme embryonální kmenové buňky pocházející z velmi časných stádií embrya a somatické kmenové buňky, které se nacházejí v některých tkáních např. v mozku, cévách, kůži a jsou aktivovány v případě nemoci nebo zranění. Oko má pro tento typ léčby dobré předpoklady, protože jeho uzavřený imunitní systém snižuje možnost odmítnutí implantovaných buněk.

V USA probíhala v roce 2011-2015, jejíž cílem bylo zjistit bezpečnost této metody a snášenlivost u pacientů. Devíti pacientům starším než 55 let se suchou formou VPMD

ve stadiu geografické atrofie byly aplikovány injekčně subretinálně embryonální kmenové buňky. Lékaři nezaznamenali známky hyperproliferace (nadměrný růst buněk), utváření tkání v abnormálních místech, tendenci ke vzniku nádorů a rejekci (odvržení transplantátu). U pacientů došlo ke zlepšení vízu do dálky i do blízka. V Anglii byly prováděny klinické zkoušky v roce 2015 na deseti pacientech s vlhkou formou VPMD a v roce 2016 na dvou pacientech se suchou formou. Na uměle vytvořenou membránu lékaři umístili embryonální kmenové buňky, které se transformovaly na buňky RPE a tuto membránu jakožto „záplatu“ lokalizovali doprostřed sítnice. Potvrdila se bezpečnost této metody, u pacientů došlo zároveň k výraznému zlepšení vízu. V další fázi výzkumu chtějí angličtí lékaři implantovat membránu, která bude obsahovat všechny vrstvy sítnice, nejen buňky RPE. Od roku 2017 probíhá další studie v Japonsku, kde pacientům transplantovali do sítnice buňky RPE diferencované ze somatických kmenových buněk anonymního dárce. [2; 30; 31; 32; 33]

Nitrooční implantáty – mají za cíl zlepšení vidění pomocí zvětšovacího systému implantovaných do oka a používají se v případě velmi pokročilých stádií.

Schariothova makulární čočka (SML) je určena pro pacienty se suchou formou VPMD. Je to přídavná intraokulární čočka, která se umísťuje za duhovku. Je doporučena implantace monokulárně do oka s lepším vizelem. Nicméně byly již úspěšně implantovány do obou očí u pacientů s vizelem horším než 0,1. Tito pacienti neměli vzhledem k nízkému vizelem nežádoucí účinky jako např. diplopie (dvojité vidění) a byli schopni rozeznávat menší předměty. Tato čočka zvětšuje obraz jen při pohledu do blízka. Bifokální konstrukce využívá navozenou miózu a konvergenci, její středová zóna má průměr 1,5 mm a optickou mohutnost + 10,0 D. Při pohledu do dálky, kdy dochází k rozšíření zornic, pak čočka neovlivňuje vidění. Schariothova makulární čočka je indikována při vizelem lepším než 0,1 a pseudofakii. Operaci je možno provést zároveň s operací katarakty nebo i později. Po zákroku je nutný trénink pacienta ve čtení – nejlépe každodenní. Pacient si musí zvyknout na čtecí vzdálenost 10-15 cm. Mezi kontraindikace k implantaci této čočky patří např.: duhovkové a zornicové patologie, aktivní neovaskulární CNVM, pokročilý glaukom, předchozí komplikovaná oční operace či úraz. Schariothova makulární čočka nezabraňuje dalšímu vyšetřování fundu a případné aplikaci intravitreálních preparátů. V současné době tento zákrok nehradí zdravotní pojišťovna a cena je přibližně 40.000,- Kč. [2; 34; 35]



Obrázek 15. Schariothova makulární čočka [36]



Obrázek 16. Princip zvětšení SML u VPMD [35]

Teleskopická intraokulární čočka-Lipshitz Macular Implant – tato čočka je určena pro oba typy VPMD. Pomocí dvou miniaturních zrcadel její centrální část zvětšuje obraz 2,5x, přičemž periferní obraz zůstává nezvětšený. Pro indikaci teleskopické intraokulární čočky musí pacient splňovat tyto kritéria: vÍzus s korekcí je v rozmezí 20/60 až 20/800, šířka zornic je 2,5 mm až 4,0 mm (pro využití i periferního obrazu), při vyzkoušení

externího teleskopu s 2,5násobným zvětšením musí mít pacient zlepšený v'izus. Po operaci je nutná zraková rehabilitace, pacient se musí adaptovat na zm'ěněný obraz, který je navíc m'ěně kontrastní a m'írn'ě p'edsazený. [2]

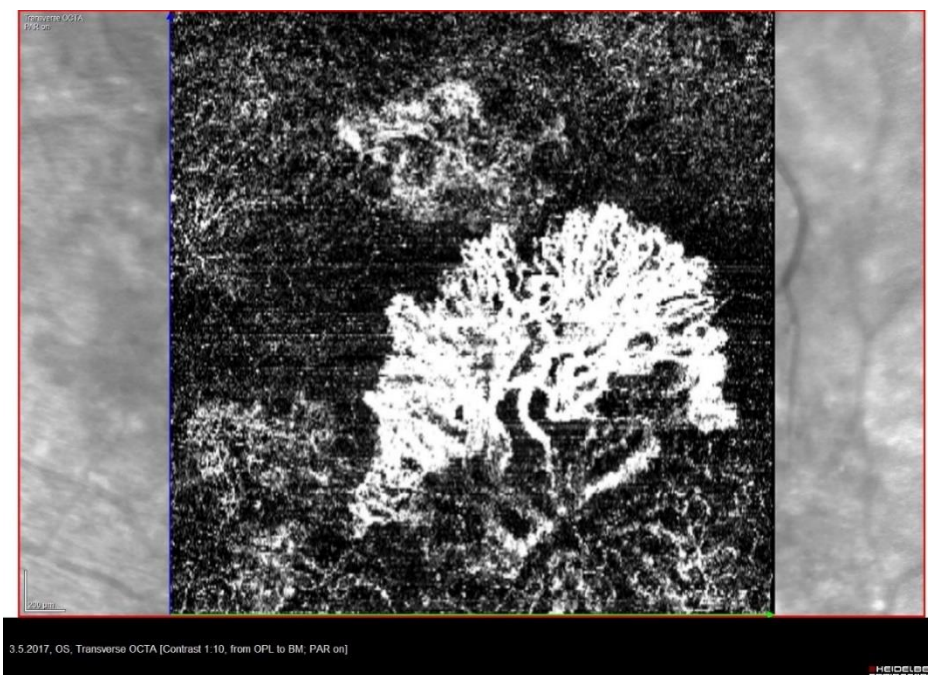


Obrázek 17. Teleskopická intraokulární čočka [37]

5 Kazuistika

75letá pacientka byla v minulosti léčena pro vlhkou formu VPMD na pravém oku. Nález na pravém oku je stabilizovaný po léčbě Lucentisem, je zde přítomna klasická CNV bez aktivity a atrofie v centru, vízus s korekcí je 0,2 / 50 písmen ETDRS optotypu. Pacientka je sledována i pro suchou formu VPMD na levém oku.

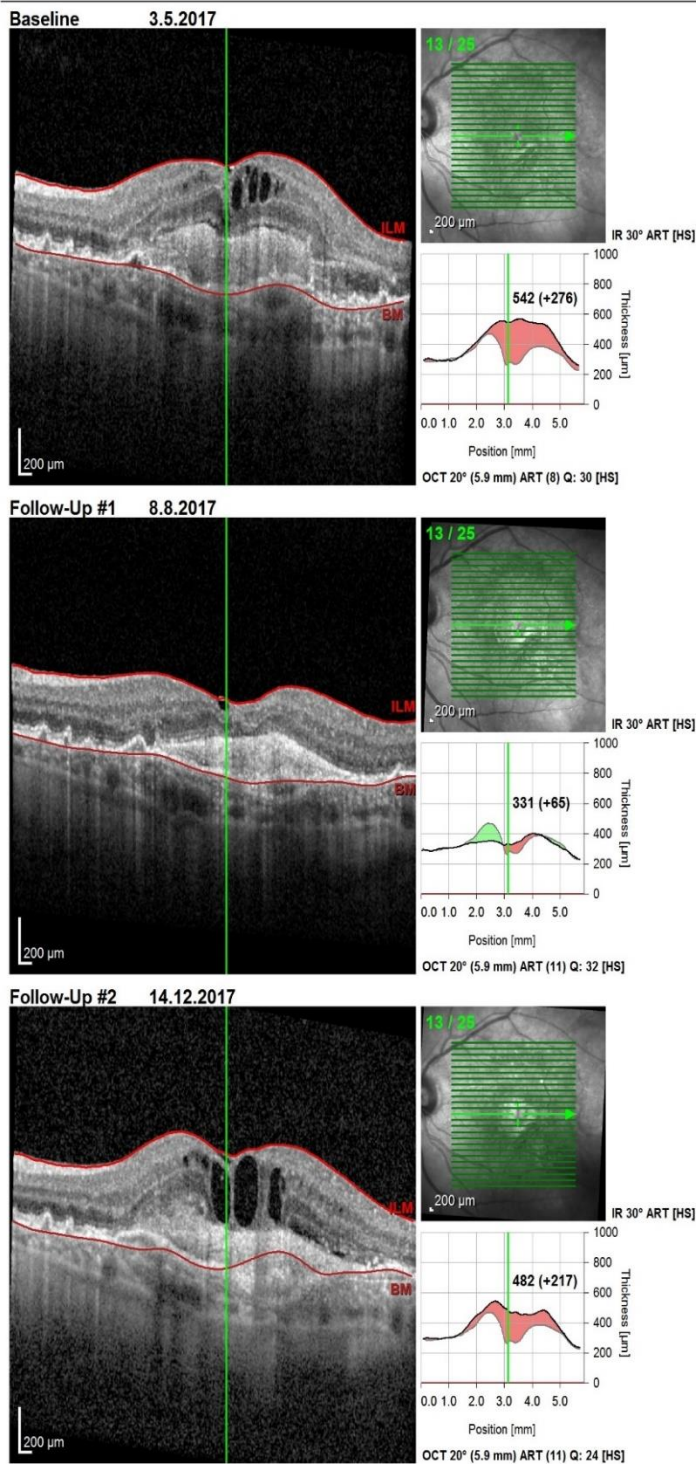
Žena nyní přichází kvůli potížím právě s levým okem, udává pokřivené vidění po dobu 2 týdnů. Vízus bez korekce je 0,25 / 54 písmen ETDRS optotypu. Je diagnostikován převážně klasický typ CNV s edémem subfoveálně (na obr.č. 14, 1. foto shora). Nastal tedy přechod suché do vlhké formy VPMD. Pacientce jsou aplikovány celkem 3 injekce s měsíčním odstupem - tzv. nasycovací fáze terapie. Po třetí injekci vymizel edém, vízus byl 0,25 / 54 písmen ETDRS optotypu (na obr. č. 14, foto uprostřed). Na kontrole za 4 měsíce po aplikacích má pacientka subjektivně zhoršené vidění, vízus 0,2 / 50 písmen ETDRS optotypu. Vyšetření prokázalo recidivu aktivity CNV s edémem (na obr. 14 spodní foto). Znovu je tedy aplikován Lucentis. Po 2 injekcích v měsíčním intervalu je nález stabilní, došlo k morfologickému zlepšení, které nedoprovází funkční zlepšení. Vízus pacientky je stabilní na úrovni 0,2. Žena patří tedy mezi 60 % pacientů, u kterých dochází vlivem léčby ke stabilizaci onemocnění, což je považováno také za úspěch.



Obrázek 18. Záznam OCT - angiografie, CNV [14]

Patient ID: ---
 Diagnosis: ---

Comment: ---



Notes:
 Date: 17.4.2018 Signature:

Obrázek 19. Záznam vyšetření OCT, průběh onemocnění v čase [14]

6 Závěr

Cílem této bakalářské práce bylo komplexně popsat jedno z onemocnění sítnice, a to věkem podmíněnou makulární degeneraci. Popsala jsem charakteristiku choroby, její formy, příznaky a příčiny vzniku. Zaměřila jsem se také na možnosti diagnostiky a současné léčby.

VPMD je progresivní onemocnění, které se objevuje u pacientů starších 50 let a postihuje centrální část sítnice. V konečném důsledku vede k praktické slepotě, pacienti ztratí centrální vidění. VPMD se dělí na 2 základní formy: suchou a vlhkou. V 90 % případů se jedná o suchou formu, při níž se vytvářejí drúzy a makulární oblast atrofuje. Tato diagnóza je pro pacienta příznivější pro její pomalejší průběh a pozvolné zhoršování vize. Na druhou stranu pro ni zatím není dostupná léčba. Pacientům je doporučeno každodenní užívání doplňků stravy, které obsahují vitamíny a karotenoidy, protože snižují riziko rozvinutí horších stádií nemoci. Vlhká forma, je typická rychlým úbytkem zrakové ostrosti a pokud není léčena, vede ke ztrátě zraku v řádech měsíců nebo týdnů. U vlhké formy dochází k tvorbě patologických cév, které prorůstají z cévnatky do neuroretiny. Léčbou je tzv. anti-VEGF terapie, která je v očním lékařství zavedena od roku 2004. V současnosti se používají preparáty Lucentis a Eylea, které jsou pacientům aplikovány do sklivce formou nitrooční injekce. K zastavení progresu onemocnění je nutné trvalé podávání léku. Přibližně v 60 % případů pak dochází ke stabilizaci stavu, v 30 % případů nastává zlepšení a zbývajících 10 % pacientů nereaguje na léčbu a jejich onemocnění se dále zhoršuje.

Na vzniku VPMD se podílí více faktorů najednou. Genetické predispozice a věk pacient ovlivnit nemůže, zdravý životní styl už ale ano. Nekouřit, zdravě se stravovat, mít dostatek pohybu a chránit se před UV zářením už zní skoro jako klišé. Faktem je prokázaný exponenciální vztah progresu a závažnosti VPMD na množství vykouřených cigaret. Vyšší hladiny tuků a cholesterolu v krvi zase představují vyšší riziko vzniku vlhké formy. Lidé by neměli podceňovat preventivní prohlídky u očního lékaře, nebo samovyšetření pomocí Amslerovy mřížky, protože včasná diagnostika a zahájení léčby může zpomalit vývoj tohoto onemocnění a prodloužit příjemnější pohled na svět.

Seznam užitých pramenů

1. PAŠTA, Jiří a kol. *Základy očního lékařství*. Praha : Univerzita Karlova, 2017. ISBN 978-80-246-2460-0.
2. KUCHYNKA, Pavel a kol. *OČNÍ LÉKAŘSTVÍ. 2., přepracované a doplněné vydání*. Praha : Grada Publishing, 2016. ISBN 978-80-247-5079-8.
3. SOLEN, Medical Education. Interní medicína pro praxi. [Online] <https://www.internimedicina.cz/>.
4. KOLÁŘ, Petr a kol. *Věkem podmíněná makulární degenerace*. Praha : Grada Publishing, 2008. ISBN 978-80-247-2605-2.
5. SOLEN, Medical Education. Klinická farmakologie a farmacie. [Online] <https://klinickafarmakologie.cz/>.
6. VOKURKA, Martin, HUGO, Jan a kol. *Velký lékařský slovník. 9. vydání*. Praha : Maxdorf, 2009. ISBN 978-80-7345-202-5.
7. KVAPILÍKOVÁ, Květa. *Anatomie a embryologie oka: učební texty pro oční optiky a oční techniky, optometristy a oftalmology*. Brno : Institut pro další vzdělávání pracovníků ve zdravotnictví v Brně, 2000. ISBN 80-7013-313-9.
8. AURATA, Rudolf a VANČUROVÁ, Jana. *Nauka o zraku*. Brno : Institut pro další vzdělávání pracovníků ve zdravotnictví, 2002. ISBN 80-7013-362-7.
9. REICHL, Jaroslav a VŠETIČKA, Martin. *Encyklopedie fyziky. Stavba oka*. [online encyklopedie] 2006-2018.
10. VOŠ zdravotnická a SŠ zdravotnická, Hradec Králové. Diagnostika (vyšetřovací metody). Oční pozadí. *Multimediální trenážér plánování ošetrovatelské péče*. [Online] 2010-2012. <https://ose.zshk.cz/vyuka/diagnostika.aspx?id=240>.
11. ERNEST, Jan, a další. *Makulární degenerace. Trendy v léčbě věkem podmíněné makulární degenerace*. Praha : Mladá fronta a. s., 2014. ISBN 978-80-204-2363-4.
12. ERNEST, Jan a kol. *Makulární edémy*. Praha : Mladá fronta a. s., 2014. ISBN 978-80-204-3472-2.
13. DUBSKÁ, Zora. Věkem podmíněná makulární degenerace, léčba se zaměřením na biologickou terapii. *Interní medicína pro praxi*. 2009, 11(12), stránky 573-578.
14. FNOL, Oční klinika. Archiv Oční kliniky FNOL.

15. *Věkem podmíněná makulární degenerace - epidemiologie, rizikové faktory, diagnostika a terapie.* KOLÁŘ, Petr. 2012, 9(11), *Medicína pro praxi*, stránky 432-434.
16. VLKOVÁ, Eva, PITROVÁ, Šárka a VLK, František. *Lexikon očního lékařství.* Brno : František Vlk, 2008. ISBN 978-80-239-8906-9.
17. BENEŠ, Pavel. *Přístroje pro optometrii a oftalmologii.* Brno : Národní centrum ošetrovatelství a nelékařských zdravotnických oborů, 2015. ISBN 978-80-7013-577-8.
18. NĚMEC, Pavel. *Optická koherenční tomografie: klinický atlas sítnicových patologií.* Praha : Mladá fronta a.s., 2015. ISBN 978-80-204-3810-2.
19. Visus. OCT angiografie (OCT A). *Oční visus.* [Online] <https://www.ocni-visus.cz/vysetreni/oct-angiografie-oct-a/>.
20. Fundus Autofluorescence. *Eye-pix.* [Online] <http://eye-pix.com/fundus-autofluorescence/>.
21. SOKOLOVÁ ŠIDLOVÁ, J., a další. Mikroperimetrie u vlhké formy věkem podmíněné makulární degenerace. *Česká a slovenská oftalmologie.* 2014, 1, stránky 15-20.
22. KŇAZÍKOVÁ, P., ONDREJKOVÁ, M. a GAJDOŠOVÁ, M. *Mikroperimetria Spectral OCT/SLO.* [studijní materiál] 2008.
23. Oculus. OCULUS/NIDEK MP-3. *www.oculus.de.* [Online] <http://www.oculus.de/de/produkte/netzhautanalyse/mp-3/highlights/>.
24. SOLEN, Medical Education. *Medicína pro praxi.* [Online] <https://medicinapropraxi.cz/>.
25. Age-Related Eye Disease Study - Results. *National Eye Institute (NEI).* [Online] 2013. <https://www.nei.nih.gov/amd>.
26. RENCOVÁ, E., a další. Možnost ovlivnění suché formy věkem podmíněné makulární degenerace hemorheoferézou. *Česká a slovenská oftalmologie.* 2009, 65(2), stránky 43-48.
27. ROZSÍVAL, Pavel a kol. *Trendy soudobé oftalmologie. Svazek 7.* Praha : Galén, 2011. ISBN 978-80-7262-691-5.
28. SÚKL. Státní ústav pro kontrolu léčiv. [Online] <http://www.sukl.cz/>.
29. KORDA, V., a další. Chirurgické řešení submakulární hemoragie v kombinaci s tkáňovým aktivátorem plazminogenu (kazuistické sdělení). *Česká a slovenská oftalmologie.* 2006, 62(4), stránky 275-279.

30. KAISER, Jocelyn. Embryonic Stem Cells Appear Safe, May Help Eye Disease. *Science*. [Online] 2012. <http://www.sciencemag.org/news/2012/01/embryonic-stem-cells-appear-safe-may-help-eye-disease>.
31. PETR, Jaroslav. Léčba makulární degenerace pluripotentními buňkami. *Medical Tribune CZ*. [Online] 2017. <https://www.tribune.cz/clanek/42492-lecba-makularni-degenerace-pluripotentnimi-bunkami>.
32. SCHWARTZ, S. D. a kol. 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. *The Lancet*. 2015, (385(9967), stránky 509-516.
33. —. Embryonic stem cell trials for macular degeneration: a preliminary report. *The Lancet*. 2012, 379(9817), stránky 731-720.
34. ROZSÍVAL, Pavel. *Trendy soudobé oftalmologie. Svazek 10*. Praha : Galén, 2017. ISBN 978-80-7492-305-0.
35. Engineering, Medicontur Medical. RThe Magnifier in the Eye. The new option for patients with macular disease. [Online] 2016. http://www.medicontur.com/scharioth_macula_lens.
36. 1stQ. AddOn SML - The Magnifier in the Eye. *First Quality in Ophthalmology*. [Online] <http://www.1stq.de/249,1,2>.
37. SINGER, M. A., a další. Improving quality of life in patients with end-stage age-related macular degeneration: focus on miniature ocular implants. *Clinical Ophthalmology*. 2011.
38. Editors, Britannica. Interleukin. *Encyclopedia Britannica*. [Online] <https://www.britannica.com/science/interleukin>.

Seznam obrázků

Obrázek 1. Vrstvy sítnice.....	4
Obrázek 2. Fyziologické oční pozadí	5
Obrázek 3. Tvrdé a měkké drúzy	8
Obrázek 4. Subretinální krvácení.....	10
Obrázek 5. Klasická a okultní CNV	11
Obrázek 6. Extrafoveolární membrána	12
Obrázek 7. Disciformní jizva - fundus kamera klasický a red free snímek.....	15
Obrázek 8. Záznam OCT, klasická CNV s ablací smyslového epitelu	16
Obrázek 9. Záznam FAG, subfoveálně lokalizovaná převážně klasická CNV	18
Obrázek 10. Záznam vyšetření OCT angiografie, CNV.....	19
Obrázek 11. Autofluorescence fundu – geografická atrofie	20
Obrázek 12. Příklad mikroperimetrie u VPMD	21
Obrázek 13. Aplikace anti-VEGF.....	25
Obrázek 14. Extrafoveální CNV – před a po zákroku.....	26
Obrázek 15. Schariothova makulární čočka	29
Obrázek 16. Princip zvětšení SML u VPMD	29
Obrázek 17. Teleskopická intraokulární čočka.....	30
Obrázek 18. Záznam OCT - angiografie, CNV	31
Obrázek 19. Záznam vyšetření OCT, průběh onemocnění v čase.....	32