

UNIVERZITA PARDUBICE
FAKULTA CHEMICKO-TECHNOLOGICKÁ

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2019

Michala Nemčková

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická

Léčba věkem podmíněné makulární degenerace

Michala Nemčková

Bakalářská práce

2019

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: Michala Nemčerková
Osobní číslo: C15131
Studijní program: B2830 Farmakochemie a medicínální materiály
Studijní obor: Farmakochemie a medicínální materiály
Název tématu: Léčba věkem podmíněné makulární degenerace
Zadávající katedra: Ústav organické chemie a technologie

Z á s a d y p r o v y p r a c o v á n í :

1. Seznamte se s literárními údaji o lidském oku a o onemocnění makuly.
2. Popište příčiny metabolických poruch charakteristických pro vznik a progresi věkem podmíněné makulární degenerace a popište její formy.
3. Diskutujte obvyklé léčebné metody používané pro léčbu věkem podmíněné makulární degenerace a jejich rizika.
4. Popište výsledky léčebných studií, které využívaly rheoferézu při léčbě věkem podmíněné makulární degenerace.
5. Informace přehledně zpracujte, použijte obrázky, schémata a grafy a ze získaných literárních údajů vyvoďte závěry o vzniku, progresi a léčbě věkem podmíněné makulární degenerace. Podrobně popište léčbu tohoto onemocnění pomocí rheoferézy a charakterizujte její účinnost se zaměřením na typy oddělovaných vysokomolekulárních látek z krve.
6. Sepište závěrečnou zprávu.

Rozsah grafických prací:

Rozsah pracovní zprávy:

Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam odborné literatury:

1. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12164796>
2. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15947803>
3. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19629514>
4. <https://zdravi.euro.cz/clanek/postgradualni-medicina/vekem-podminena-makularni-degenerace-principy-a-lecba-450134>

Vedoucí bakalářské práce: **prof. Ing. Alexander Čegan, CSc.**
Katedra biologických a biochemických věd

Konzultant bakalářské práce: **Ing. Martina Špryncová**
Katedra biologických a biochemických věd

Datum zadání bakalářské práce: **28. února 2019**

Termín odevzdání bakalářské práce: **4. července 2019**



prof. Ing. Petr Kalenda, CSc.
děkan

L.S.



prof. Ing. Miloš Sedlák, DrSc.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2019

Prohlašuji:

Tuto práci jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., autorský zákon, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Souhlasím s prezenčním zpřístupněním své práce v Univerzitní knihovně.

V Pardubicích dne 28.6.2019

Michala Nemčková

PODĚKOVÁNÍ

Chtěla bych poděkovat vedoucímu mé bakalářské práce prof. Ing. Alexanderovi Čeganovi CSc. za výběr tématu, které posunulo hranici mých znalostí. Velké poděkování také patří mé rodině za podporu a pochopení během celé doby mého studia.

Anotace:

Tato bakalářská práce se zabývá léčbou věkem podmíněné makulární degenerace. V úvodu je popsána základní stavba sítnice. Dále jsou popsány formy tohoto onemocnění a dostupné způsoby léčby s důrazem na význam rheoferézy při léčení.

Klíčová slova: makulární degenerace, drúzy, choroidální neovaskularizace, rheoferéza

Title: Treatment of age-related macular degeneration

Annotation:

This thesis deals with the treatment of age-related macular degeneration. The first part describes basic retinal structure. Further described are the forms of the disease and available therapies with emphasis on the importance of rheopheresis in the treatment.

Key words: macular degeneration, druses, choroidal neovascularization, rheopheresis

OBSAH

0	ÚVOD.....	12
1	SÍTNICE.....	13
1.1	Pigmentový epitel.....	13
1.2	Neuroretina.....	13
1.3	Macula lutea.....	14
1.4	Výživa sítnice.....	15
1.5	Onemocnění sítnice.....	15
1.5.1	Odchlípení sítnice.....	15
1.5.2	Postižení sítnice při cukrovce.....	15
2	VĚKEM PODMÍNĚNÁ MAKULÁRNÍ DEGENERACE.....	17
2.1	Suchá forma VPMD.....	17
2.2	Vlhká forma VPMD.....	17
2.3	Rizikové faktory.....	19
2.3.1	Oxidativní stres.....	19
2.3.2	Rasový vliv.....	19
2.3.3	Kouření.....	19
2.4	Patogeneze.....	19
2.5	Genetické aspekty VPMD.....	20
2.5.1	Vascular endothelial growth factor (VEGF).....	20
2.5.2	Fibroblast growth factors (FGFs).....	20
2.5.3	SOD2.....	20
2.6	Stanovení VPMD.....	21
2.6.1	Fluorescenční angiografie.....	22
2.6.2	Optická koherenční tomografie.....	23
2.6.3	Indocyaninová angiografie.....	23
2.7	Léčba vlhké formy VPMD.....	24

2.7.1	Léčba pomocí anti-VEGF přípravků.....	24
2.7.2	Fotodynamická terapie s Verteporfinem.....	32
2.7.3	Laserová fotokoagulace	33
2.7.4	Transpupilární termoterapie	33
2.7.5	Náhrada retinálního pigmentového epitelu	34
2.7.6	Makulární translokace	34
2.7.7	Radiační terapie.....	35
2.8	Léčba suché formy VPMD.....	35
2.8.1	Doplňky stravy	35
2.8.2	Implantabilní miniaturní teleskop	36
3	RHEOFERÉZA	38
3.1	Princip a zařízení	38
3.2	Studie.....	39
4	Nové trendy v léčbě VPMD.....	43
4.1	SiRNA	43
4.2	PEDF faktor.....	43
4.3	DARPs.....	43
4.4	CNTF faktor	44
4.5	Fenretinide	44
4.6	AERDS studie	44
5	ZÁVĚR.....	45
6	POUŽITÁ LITERATURA	46

SEZNAM ILUSTRACÍ A TABULEK

Obrázek 1. Rozložení hustoty tyčinek a čípků v sítnici (2)

Obrázek 2. Suchá forma VPMD (10)

Obrázek 3. Vlhká forma VPMD (10)

Obrázek 4. Poškození centrálního vidění při makulární degeneraci (11)

Obrázek 5. Schéma CNV pronikající skrze BM pod RPE (6)

Obrázek 6. Amslerova mřížka (7)

Obrázek 7. ETDRS optotyp (6)

Obrázek 8. Zobrazení suché (a) a vlhké (b) formy VPMD pomocí FAG (9)

Obrázek 9. Zobrazení okultní formy CNV, klasické formy CNV a rozsáhlého subretinálního krvácení pomocí FAG (13)

Obrázek 10. OCT normální sítnice (10)

Obrázek 11. a - fyziologický nálezn, b – suchá forma VPMD, c – vlhká forma VPMD (9)

Obrázek 12. Podstata působení VEGF a anti-VEGF (anti-VEGF vazbě VEGF na receptory brání) (6)

Obrázek 13. Vývoj průměrné zrakové ostrosti v čase (1 rok), analýza ITT (16)

Obrázek 14. Průměrná změna zrakové ostrosti od výchozího stavu do 24. měsíce ve studii MARINA (17)

Obrázek 15. Průměrná změna zrakové ostrosti od výchozího stavu do 24. měsíce ve studii ANCHOR (17)

Obrázek 16. Změna zrakové ostrosti po monoterapiích (6)

Obrázek 17. Struktura některých anti-VEGF přípravků (21)

Obrázek 18. Schématické znázornění rheoferézy (27)

Obrázek 19. Indikátory rheologické aktivity – výsledky u pacientů před a po hemorheoferéze (28)

Obrázek 20. Vliv rheoferézy na měkké drúzy (RPED – odchlípení RPE) (28)

Obrázek 21. Vliv reoferézy na nejlépe korigovanou zrakovou ostrost (NKZO) (28)

Obrázek 22. Grafické znázornění vlivu rheoferézy: A – vývoj drúz po léčbě, B – vývoj odchlípení RPE, C – změny NKZO (28)

Obrázek 23. Výsledky léčby u očí s původní NKZO 20/40 a lepší, zlepšení o minimálně dva řádky (29)

Obrázek 24. Výsledky léčby u očí s původní NKZO 20/40 a horší, zlepšení o minimálně dva řádky (29)

SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK

VPMD	Věkem podmíněná makulární degenerace
RPE	Retinální pigmentový epitel
BM	Bruchova membrána
CNV	Choroidální neovaskularizace
VEGF	Vaskulární endoteliální růstový faktor
PlGF	Placenta growth factor
FGF	Fibroblastový růstový faktor
SOD	Superoxiddismutáza
FAG	Fluorescenční angiografie
OCT	Optická koherenční tomografie
ICG	Indocyaninová zeleň
PEG	Polyethylenglykol
PDT	Fotodynamická terapie
NKZO	Nejlépe korigovaná zraková ostrost

0 ÚVOD

Zrak je jedním z nejdůležitějších smyslů, kterým je člověk od přírody vybaven. Pomocí zraku přijímáme až 80% veškerých informací. Lidské oko se začíná vyvíjet už v embryonálním období a pokračuje i po narození. Není divu, že jeho poškození může mít velmi nepříznivý vliv na život člověka.

Věkem podmíněná makulární degenerace je onemocnění, které postihuje centrální oblast sítnice, kterou nazýváme žlutá skvrna neboli macula lutea. Může vést až k praktické slepotě a jeho prevalence stoupá s věkem. U lidí okolo 60 let věku je postiženo tímto onemocněním 1-3%, v 80 letech je to však již 30-40% populace.

V této práci bych vás ráda seznámila se způsoby vyšetření a stanovení VPMD a s možnostmi léčby tohoto onemocnění.

1 SÍTNICE

Sítnice (retina) je vnitřní senzorická část oční koule (*bulbus oculi*), ve které dochází k transdukcii světelných paprsků na elektrické impulzy. Světelné paprsky nejprve prochází optickým aparátem oka tzn. rohovkou, komorovou vodou, čočkou a sklivcem. (1)

1.1 Pigmentový epitel

Sítnice má vrstevnaté uspořádání, kdy některé z vrstev se prolínají. Zevní vrstvu sítnice tvoří pigmentový epitel, který je hraniční vrstvou mezi sítnicí a cévnatkou. Retinální pigmentový epitel (RPE) svými mikroclíárními výběžky dosedá na Bruchovu membránu (BM) a ta na choriokapilaris cévnatky. Je tvořen jednou vrstvou pigmentových buněk a mezi jeho základními funkcemi je výživa tyčinek a čípků, fagocytóza zevních segmentů fotoreceptorů a umožnění metabolické regenerace retinolu. Nejvyšší hustota buněk RPE je v oblasti makuly. Hnědá barva buněk RPE je dána obsahem melaninu, jehož hustota je nejvyšší v periferní retině. Jeho funkcí je hlavně absorpce nadbytečné světelné energie, kterou mění na teplo. Dále také brání oxidačnímu poškození sítnice fotosenzitivními molekulami pomocí antioxidačního potenciálu. (1 - 4) Pigmentový epitel je volně přiložený k vrstvě neuroretiny. Mezi nimi se nachází subretinální prostor, který je za normálních okolností dán pouze prostorem mezi výběžky buněk RPE a zevními segmenty fotoreceptorů. Pevné spojení buněk RPE a neuroretiny je pouze v oblasti zrakového nervu a ora serrata. (4)

1.2 Neuroretina

Stavba vnitřní vrstvy sítnice není stejná po celém jejím povrchu. V přední části bulbu, kde pokrývá řasnaté tělíčko a zadní část duhovky, je redukována na vrstvičku podpůrných buněk, které neobsahují žádné smyslové ani nervové buňky, hovoříme tedy o slepé části sítnice (*pars caeca retinae*). Zadní část sítnice (*pars optica retinae*), která sahá od ora serrata až k papile zrakového nervu je tvořena pěti druhy nervových buněk uspořádaných do tří vrstev.

První z nich (od zadního povrchu) je vnější nukleární vrstva, která obsahuje fotoreceptory tj. tyčinky a čípky. Rozdíl mezi nimi je ve schopnosti vnímání světla různé intenzity. Tyčinky vnímají světlo o nízké intenzitě, slouží tedy k vnímání světelných podnětů v noci. Naopak čípky, které jsou méně senzitivní, vnímají světelné podněty během dne. Déle můžeme rozdělit vnímání světelných podnětů podle intenzity světla na skotopické, kdy pracují pouze čípky, fotopické, při kterém fungují pouze čípky a mezopické, při které pracují smíšeně tyčinky i čípky.

Druhá vrstva je vnitřní nukleární vrstva, která obsahuje bipolární, horizontální a amakrinní buňky. Poslední z vrstev je vrstva gangliových buněk. (2 - 5)

Tyčinky a čípky nejsou na povrchu sítnice rozloženy rovnoměrně. V místě nejostřejšího vidění tj. žlutá skvrna (macula lutea) nejsou tyčinky obsaženy vůbec a jejich koncentrace roste směrem do periferie sítnice. Naopak čípky mají největší zastoupení ve žluté skvrně a směrem k periférii jich ubývá. V jejich struktuře nalezneme zrakové fotopigmenty, které zprostředkovávají transdukcii světelných paprsků. Zrakový fotopigment tyčinek je rhodopsin, barvivo, které se skládá z aldehydu (11-cis-retinalu) a bílkoviny opsinu. Rhodopsin je lokalizován do disků tvořících zevní segmenty fotoreceptorů. Dopadem světla na tento pigment dochází k chemickým změnám ve struktuře rhodopsinu a vzniku generátového potenciálu na povrchové membráně fotoreceptoru. (3 - 5)



Obr 1. Rozložení hustoty tyčinek a čípků v sítnici (2)

1.3 Macula lutea

Macula lutea (žlutá skvrna) je nažloutlá oblast sítnice, která zprostředkovává centrální vidění a je velká přibližně 3-5 mm. Žlutá skvrna je nazývána také centrální krajinou. Nenacházíme zde žádné cévy a její žlutavé zbarvení je způsobeno pigmentem xantofylinem. Ve středu žluté skvrny se nachází malá prohloubená centrální jamka (fovea centralis), která představuje asi 1,5 mm velkou oblast. V místě centrální jamky jsou vnitřní vrstvy sítnice odtačeny do stran, to vede ke struštění sítnice kolem fovey a vytvoření obloukovitého světelného reflexu. V centru fovea centralis se nachází foveola, která je veliká pouze 0,3 mm. Pokud je zrak fixován na nějaký předmět, oči se automaticky nastaví tak, aby světelné paprsky, vycházející z pozorovaného objektu, dopadaly přímo na foveu. V tomto místě, je největší koncentrace čípků, kterým říkáme foveální. Díky tomu, že jeden foveální čípek je spojen pouze s jednou bipolární a jednou gangliovou buňkou, dochází k nejjemnějšímu zpracování zrakových podnětů. Fovea centralis je tak místem nejostřejšího vidění. (2, 3, 5)

1.4 Výživa sítnice

Výživu oka zajišťují dva odlišné cévní systémy: centrální sítnicová arterie, která zásobuje vnitřní vrstvy sítnice, a choriocapilaris zásobující zevní a avaskuární vrstvy sítnice. Centrální sítnicová tepna (arteria centralis retinae) je větví arteria ophthalmica, která se odštěpuje z arteria carotis interna. Tato céva vstupuje do očního nervu 10-15 mm za bulbem a vystupuje na sítnici na papile optiku, kde se dále dihotomicky dělí. Každá ze čtyř větví arteria centralis retinae vyživuje okresek sítnice, které se vzájemně nepřekrývají, jedná se tedy o funkčně koncové arterie.

Sítnicové kapiláry mají zvláštní stavbu, který skrz jejich stěnu nepropustí větší molekuly. Centrální sítnicová arterie vyživuje první a druhý neuron, tvořený bipolárními a gangliovými buňkami.

Retinální pigmentový epitel a smyslová vrstva sítnice je vyživována pouze difuzí z cévnatky (choriokapilaris). (2, 4)

1.5 Onemocnění sítnice

1.5.1 Odchlípení sítnice

Příčinou odchlípení sítnice nejčastěji bývá trhлина v sítnici. Touto trhlinou se do prostoru pod sítnicí dostává tekutina ze sklivce. K tomuto onemocnění může docházet vlivem degenerací okrajových částí sítnice po úrazech hlavy. Nejčastěji však k odchlípení sítnice dochází u krátkozrakých osob, z důvodu většího tahu mezi sklivcem a sítnicí.

Příznaky pacienti popisují jako blesky, které jsou způsobeny tahem sklivce za sítnicí, či narůstající černou oponou na okraji zorného pole, což je projev samotného odchlípení sítnice. Také se může projevat zhoršením vidění. V případě, že se nemoc neléčí, může dojít až k úplné ztrátě zraku. (5)

1.5.2 Postižení sítnice při cukrovce

Toto onemocnění popisujeme jako diabetickou retinopatii, která se dělí na neproliferativní a proliferativní. Hlavním příznakem neproliferativní retinopatie jsou výdutě na cévách očního pozadí, které mohou vést až k prasknutí cévy a krvácení do sítnice. Při proliferativní diabetické retinopatii se v důsledku dlouhodobě špatného prokrvení tvoří novotvořené cévy, které se však tvoří na nesprávných místech a mají nekvalitní stěny. Tyto cévy také mohou prorůst až do sklivce a způsobovat odchlípení sítnice.

Cukrovka může způsobovat i diabetickou makulopatii, což je onemocnění, při kterém tekutina z porušených cév prosakuje do sítnice a způsobuje otok žluté skvrny. Takový otok se nazývá makulární edém a v jeho důsledku klesá centrální zraková ostrost. (5)

2 VĚKEM PODMÍNĚNÁ MAKULÁRNÍ DEGENERACE

Věkem podmíněná makulární degenerace (VPMD) je nejčastější příčinou praktické slepoty v ekonomicky vyspělých zemích. Postihuje přibližně 10% populace starší 60 let, u osob starších 75 let až 25% populace. VPMD se vyskytuje ve dvou formách: suchá (nonexsudativní, atrofická), kterou trpí asi 90% pacientů, ale jen u 12-21% pacientů způsobuje závažnou poruchu zraku, a vlhká (exsudativní), vyskytující se u 10% pacientů s VPMD, ale způsobující těžkou ztrátu zrakové ostrosti až u 85% pacientů. (6, 7, 8)

ERM Epidemiological Study Group dělí VPMD na časnou (tzv. věkem podmíněná makulopatie) a pozdní (tzv. věkem podmíněná makulární degenerace). Věkem podmíněná makulopatie (VPM) je charakterizována změnami v RPE a měkkými drúzy, které znamenají větší riziko přechodu do pozdního stádia VPMD. Do pozdní formy už zahrnujeme geografickou atrofii, exsudativní změny (ablace RPE, choroidální neovaskularizaci, fibrózní zjizvení makuly).(7)

2.1 Suchá forma VPMD

U suché formy odpadové produkty metabolismu vytvářejí žlutavá ložiska (drúzy) na Bruchově membráně. Postupně dochází k odumírání buněk retinálního pigmentového epitelu, kapilár cévnatky a zevních segmentů smyslových buněk. K poruše centrální zrakové ostrosti dochází velmi pozvolna a mnoho let nemusí být vůbec porušena. Konečným stadiem suché formy VPMD je geografická atrofie pigmentového epitelu. (4 - 7)

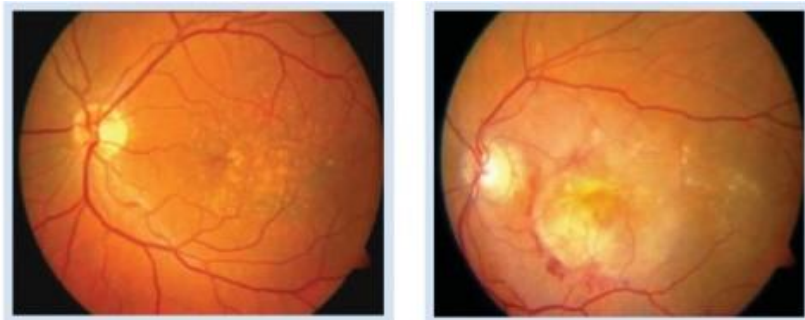
Drúzy můžeme klasifikovat podle jejich velikost a tvaru a dělíme je tak na tvrdé a měkké. Tvrdé jsou malá, okrouhlá, ohraničená, žlutobělavá depozita, která vznikají hromaděním lipidů v buňkách RPE či ukládáním hyalinního materiálu nejprve ve vnitřní kolagenní vrstvě BM, později i v zevní kolagenní vrstvě. Tvrdé drúzy nejsou spojovány se vznikem pokročilých forem VPMD. Měkké drúzy jsou větší, nepřesně ohraničená, žlutá či šedavá depozita, která mají tendenci se shlukovat. (8, 9)

První projevy vzniku většinou nacházíme mimo oblast žluté skvrny. Postupně se oblasti atrofie vyskytují symetricky a mají mapovitý vzhled. (8)

2.2 Vlhká forma VPMD

Je způsobena vrůstáním novotvořených cév z choriokapilaris, které se šíří pod RPE nebo pronikají a vrůstají mezi RPE a neuroretinu. Jelikož cévní pleteně CNV nemají pevné spoje, dochází k prosakování tekutiny z kapilár CNV, to způsobuje odchlípení (ablaci) RPE od

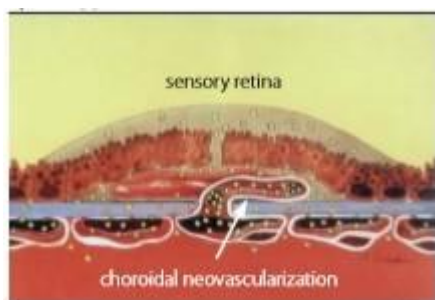
choriokapilaris s možným vznikem ruptury RPE, retinální edém, tvrdé exsudáty. Krvácení se také může po protržení retinálních cév dostat do prostoru sklivce. Choroidální neovaskularizace (CNV) dělíme na okultní (přítomna mezi RPE a choriocapillaris), klasickou (lokalizována mezi RPE a neuroretinou) a smíšenou formu. Konečným stádiem vlhké formy VPMD je jizva na sítnici (disciformní jizva). Jedním z příznaků vlhké formy VPMD je deformace obrazu (metamorfopsie) a rozvoj tzv. centrálního skotomu (výpad v zorném poli). U vlhké formy dochází k rychlému a značnému snížení zrakové ostrosti až ke slepotě. (5 - 10)



Obr 2. Suchá forma VPMD (10) **Obr 3.** Vlhká forma VPMD (10)



Obr 4. Poškození centrálního vidění při makulární degeneraci (11)



Obr 5. Schéma CNV pronikající skrze BM pod RPE (6)

2.3 Rizikové faktory

2.3.1 Oxidativní stres

Jeden z možných rizikových faktorů je oxidativní stres. Oxidativní stres v těle způsobují volné radikály, které pomocí oxidace urychlují proces stárnutí základních složek buňky jako jsou DNA, proteiny, lipidy. Při absorpci světla očními tkáněmi dochází, při fotochemických reakcích, k vytváření kyslíkových radikálů, které podporují vznik oxidativního stresu. Tyto volné radikály musí být tedy neutralizovány, aby nedocházelo k poškození sítnice. (12)

2.3.2 Rasový vliv

Je známo, že výskyt VPMD u černé rasy je spíše ojedinělý. Některé studie ale potvrzují, že časná forma VPMD se vyskytuje ve srovnatelném množství u bílé i černé rasy. Doba, za kterou dojde ke zhoršení do pozdních forem VPMD je ale u černé rasy delší.

Tento rozdíl by mohlo způsobovat rozdílné množství melaninu v buňkách RPE a choroidey. Vyšší koncentrace melaninu v sítnici zabraňuje nadměrné expozici modrému světlu ze slunečního záření. Zároveň lidé se světlou barvou očí mají větší pravděpodobnost onemocnění VPMD. (7, 13)

2.3.3 Kouření

Jedním z rizikových faktorů je kouření. U kuřáků, kteří ročně vykouří více jak 400 cigaret ročně, je riziko vzniku VPMD třikrát vyšší, u 800 cigaret a více ročně je riziko vyšší až pětinásobně. (12)

Další z faktorů mohou být například vysoká expozice slunečnímu záření, věk, pozitivní rodinná anamnéza. Vliv na toto onemocnění má i celkový stav pacienta, výskyt hypertenze či kardiovaskulárních chorob. (7)

2.4 Patogeneze

S přibývajícím věkem se hromadí v buňkách RPE nezpracovatelné zbytky. Převážně se jedná o lipofuscin, který vzniká v rámci metabolismu buněčných organel lysozomů. Jeho aktivace pomocí volných kyslíkových radikálů urychluje proces apoptózy buněk RPE, tím dochází k poklesu počtu životaschopných fotoreceptorů. Ke změnám dochází také v BM vlivem věku. Postupně se ve všech jejich vrstvách hromadí odpadní produkty metabolismu a tím se snižuje její propustnost. (9)

2.5 Genetické aspekty VPMD

Geny, které by mohly mít vliv na VPMD můžeme souhrnně označit za geny, jejichž produkty se účastní procesů angiogeneze, transportu signálu, imunitní odpovědi a oxidačního stresu. Jsou to například:

2.5.1 Vascular endothelial growth factor (VEGF)

Vaskulární endoteliální růstový faktor umožňuje reprodukci cév choriokapiláris a zajišťuje správný krevní průtok pro dostatečný přísun kyslíku a živin a také zvyšuje cévní propustnost, potlačuje apoptózu buněk a má protizánětlivý účinek. Je to homodimerický glykoprotein s proti sobě postavenými monomery. Zatím známe 6 podtypů: VEGF A-E a PlGF (placenta growth factor). Jeho tvorba je zvýšena v buňkách RPE v časných stádiích VPMD. VEGF A se uplatňuje při procesu tvorby CNV, příčina však dosud není zcela známa. Rizikové faktory spouštějící uvolňování tohoto proteinu jsou snížení průtoku choriokapiláris, akumulace produktů metabolismu lipidů, oxidativní stres a koncentrace mediátorů (TNF-alfa, TGF-alfa) (6)

2.5.2 Fibroblast growth factors (FGFs)

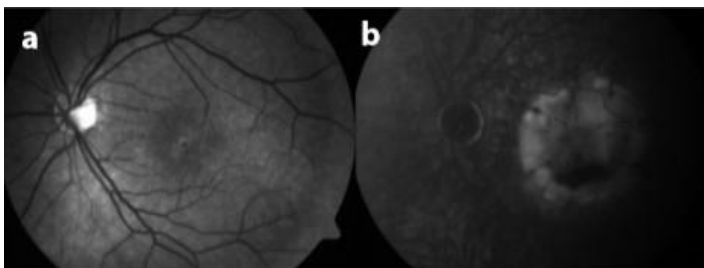
Fibroblastové růstové faktory jsou proteiny, které jsou potencionálními regulátory buněčné proliferace a diferenciace. Uplatňují se při angiogenezi a nádorových procesech. Můžeme je rozdělit do skupin, které jsou označovány FGF-1 až FGF-9. Do těchto skupin patří onkogenní produkty, keratinový růstový faktor a androgeny indukující růstový faktor. Proteiny FGF-1 a FGF-2 jsou nejlépe prostudovány a jsou také nazývány jako kyselý (aFGF) a bazický (bFGF) fibroblastový růstový faktor. Bazický FGF se účastní v procesech diferenciace, embryonálního vývoje, stimulace endotelových buněk a v procesech angiogeneze. Na fenotypové úrovni bylo zjištěno, že při vzniku VPMD dochází ke zvýšené expresi tohoto genu. (4)

2.5.3 SOD2

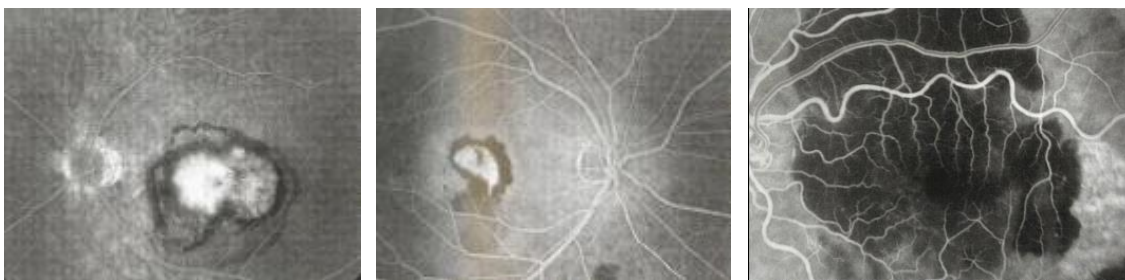
Produkt SOD2 patří mezi superoxiddismutázové proteiny, které se dají rozdělit na tři skupiny: cytoplazmatický typ, který obsahuje měď a zinek jako aktivní centrum homodimeru; mitochondriální typ, který dokáže vázat mangan, a extracelulární typ, který představuje tetramer obsahující v aktivním centru měď a zinek. Při vzniku VPMD je důležitý hlavně mitochondriální typ, který má strukturu homotetrameru a obsahuje jeden mangan na jednu podjednotku. Jeho hlavní funkcí je ochrana buňky před působením volných kyslíkových radikálů, pomocí antioxidačních vlastností. Zvýšený obsah volných radikálů způsobuje poškození mitochondriální membrány, to dále vede ke změně její permeability, prosakování

2.6.1 Fluorescenční angiografie

Dalším z vyšetření je fluorescenční angiografie (FAG), která je založena na principu fluorescence a poskytuje informace o stavu hematoretinální bariéry. Fluorescein absorbuje modré spektrum světla (465-490 nm) a excitovaný fluorescein emituje paprsky blízké zelenému spektru (520-530 nm). Vyšetření spočívá v aplikaci roztoku sodné soli fluoresceinu do kubitální žíly. Tato sloučenina je z krevního oběhu vylučována v nezměněné formě ledvinami do 24 hodin od užití. Kolem 80% fluoresceinu se naváže na proteiny krevního séra (převážně albumin) a krvinky. Látka se dostává do krevního řečiště sítnice, jelikož jsou sítnicové kapiláry nefenestrovány, fluorescein do zdravé sítnice nepronikne. Na angiogramu lze pozorovat hyperfluorescenci a hypofluorescenci. Hypofluorescenci způsobí exsudát, krvácení před sítnicí, do sítnice i pod sítnicí nebo blokace pigmentem. Pokud je hematoretinální bariéra porušena, pozorujeme prosakování fluoresceinu na angiogramu jako hyperfluorescenci. Angiografie se využívá pro diagnostiku vlhké formy VPMD, díky ní se dá rozlišit klasická a okultní forma CNV. Klasická CNV je na angiogramu vidět během první minuty vyšetření jako dobře ohraničené pole hyperfluorescence. U okultní CNV nacházíme dva typy obrazů: membránový, který je typický skvrnitou hyperfluorescencí, který je patrná v pozdější fázi a serózní, který je spojený s odchlípením RPE, můžeme ho charakterizovat prosakováním tekutiny z neznámého zdroje a díky blokaci fluorescence pigmentovým epitelem není možné získat detailnější obraz. (5, 6, 7, 8, 9, 13)



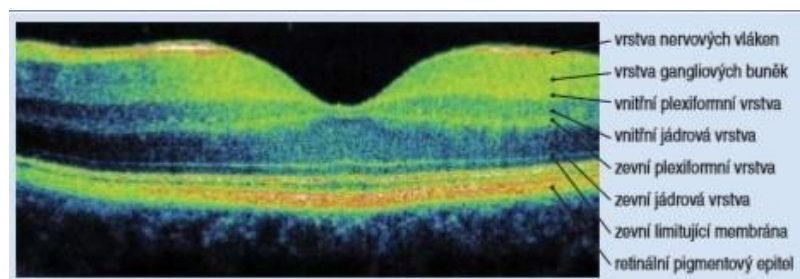
Obr 8. Zobrazení suché (a) a vlhké (b) formy VPMD pomocí FAG (9)



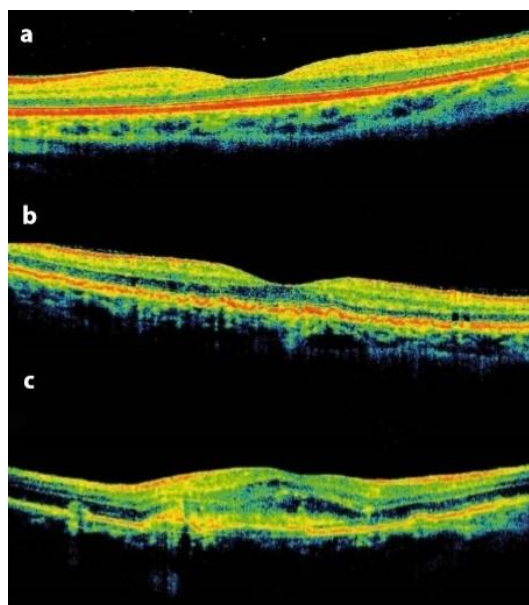
Obr 9. Zobrazení okultní formy CNV, klasické formy CNV a rozsáhlého subretinálního krvácení pomocí FAG (13)

2.6.2 Optická koherenční tomografie

Jedním z vyšetření, které se používá k hodnocení onemocnění v průběhu léčení je optická koherenční tomografie (OCT), která zobrazuje struktury makuly v příčném řezu přes zornici bez porušení kontinuity tkání. Vyšetření je neinvazivní, nekontaktní a podobné A-skenu při vyšetření ultrazvukem, ale namísto zvuku je používáno světlo, konkrétně infračervené záření (800-850 nm). Přístroj je složen ze štěrbinové lampy, zdroje světla, senzorem odraženého záření a interferometru nebo spektrometru. Při zpracování obrazu je důležitá optická odrazivost a průhlednost jednotlivých vrstev sítnice a cévnatky. Na výsledném obrazu můžeme pozorovat drúzy jako nepravidelnosti, zvlnění a ztlustění linie RPE. (6 - 8)



Obr 10. OCT normální sítnice (10)



Obr 11. a - fyziologický náález, b – suchá forma VPMD, c – vlhká forma VPMD (9)

2.6.3 Indocyaninová angiografie

Indocyaninová angiografie využívá pro svou metodu indocyaninovou zeleň (ICG). Tato molekula je složena ze dvou polycyklických komponent, benzoindotricarbocyaninu, které jsou

spojeny karbonovým řetězcem. Benzoindotricarbocyaniny jsou lipofilní látky, ale díky na nich vázané sulfátové skupině jsou rozpustné ve vodě. ICG ve vodných roztocích tvoří v závislosti na koncentraci mono- i oligomery, v solných roztocích agreguje, její stabilita se tedy v roztoku zvyšuje přidáním například polyaspartátu sodného (PASP). Po intravenózní aplikaci se ICG naváže na lidský sériový albumin a tím se stabilizuje. Vzhledem ke svým amfifilním vlastnostem se váže i na lipoproteiny a plasmatické proteiny, tato vazba je však silnější než vazba na albumin, dochází tedy ke kompetici, která následně ovlivňuje spektrální charakteristiky. Eliminace ICG probíhá přes jaterní buňky, kde je následně sekretována do žluče. Reakce jsou katalyzovány glutathion-S-transferázou.

Podstatou metody je využití fluorescence, kdy se v látce netermálním světelným zářením vyvolá excitace molekul. Návrat elektronů z excitovaného stavu je doprovázen emisí světelné energie, která je zachycována na digitálním zobrazovacím zařízení.

Obvykle se intravenózně aplikuje 25 mg ICG v 5 ml rozpouštědla a ihned po aplikaci je pořízen digitální záznam (časná fáze angiogramu), následně v 5.-10. minutě (střední fáze) a ve 20.-40. minutě (pozdní fáze). (14)

Indocyaninová angiografie napomáhá zobrazit struktury, které nelze získat z fluorescenční angiografie jako jsou například okultní CNV. Chorioideální neovaskulární membrána se zobrazuje jako intenzivní ohraničená ložisková hyperfluorescence (hot spot) nebo jako plošná hyperfluorescence (plak). U klasické CNV se prosakování barviva ukazuje již během prvních fází vyšetření s rostoucí intenzitou. U okultní CNV lze díky indocyaninové angiografii zjistit celkový rozsah membrán. Při využití této metody bylo popsáno menší množství nežádoucích účinků a alergických reakcí oproti FAG. (6, 14)

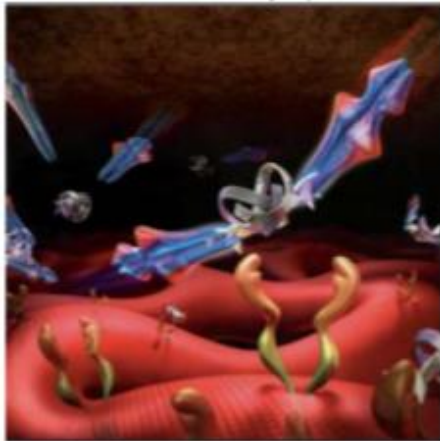
2.7 Léčba vlhké formy VPMD

Cílem při léčbě vlhké formy VPMD je odstranění nebo destrukce CNV, proto je terapie omezena jejich lokalizací a velikostí. Jednou z možností léčby je nitrožilní podání látky, která se přednostně vychytává ve stěně novotvořených cév. Po ozáření speciálním laserem dojde ke zničení těchto cév. Novější metodou léčby jsou pravidelné injekce léčivých látek přímo do sklivce. (5, 7)

2.7.1 Léčba pomocí anti-VEGF přípravků

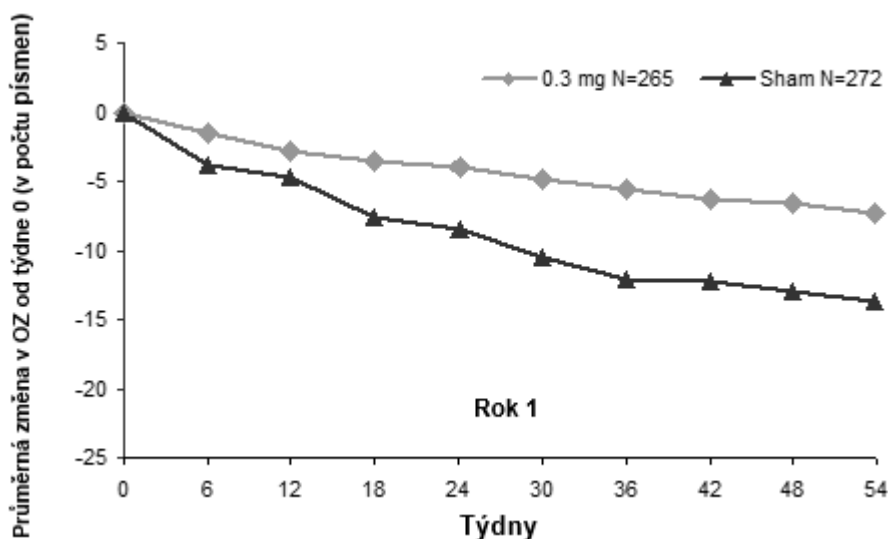
Revoluci v léčbě přineslo zavedení anti-VEGF přípravků, což jsou protilátky proti růstovým faktorům VEGF, které způsobují růst novotvořených cév. Podání anti-VEGF protilátek

způsobuje blokaci jejich tvorby a působí antiedematózně potlačením prosakování tekutiny z cév. Zákrok se provádí v celkové anestezii intravitreální aplikací injekce s anti-VEGF a může být spojen s možnými nežádoucími účinky jako je například odchlípení sítnice, trhliny sítnice, traumatická katarakta. Jelikož se přípravek vstřebává i do krevního oběhu skrze hematookulární bariéru, mohou se objevit i celkové nežádoucí účinky jako tromboembolické příhody, cévní hypertonické poruchy či nefatální příhody myokardu.



Obr 12. Podstata působení VEGF a anti-VEGF (anti-VEGF vazbě VEGF na receptory brání)
(6)

Prvním léčivem je sodná sůl pegaptanibu (Macugen), která byla do klinického užívání v USA uvedena v roce 2004 a od roku 2006 je registrován i v České republice. Jedná se o pegylovaný (navázána molekula PEG, kvůli prodloužení doby působení) modifikovaný oligonukleotid, který se s vysokou afinitou specificky váže na VEGF-A 165 a blokuje jeho vazbu na receptor. Lék se aplikuje do sklivce postiženého oka pomocí injekce v lokální anestezii. Doporučené dávkování je jedna injekce po šesti týdnech po dobu 2-3 let. Použití pegaptanibu bylo hodnoceno ve studii V.I.S.I.O.N. byli do ní zařazeni pacienti se všemi podtypy CNV. Injekce byla podávána každých 6 týdnů v dávce 0,3 mg, 1 mg nebo 3 mg. Výsledky ukázaly, že zrakovou ostrost si uchovalo 70% pacientů. Po dvou letech léčby mělo prospěch z léčby 54% pacientů oproti kontrolní skupině, kde si zrakovou ostrost uchovalo 45% pacientů. Pro jeho nižší účinnost oproti jiným léčivům není v současné době tolik využíván. (6, 7, 15)



Obr 13. Vývoj průměrné zrakové ostrosti v čase (1 rok) (16)

Macugen byl po dobu 1 roku podán v dávce 0,3 mg celkem 295 pacientům, u 84% z nich došlo k projevům nežádoucích účinků, které dle výzkumného týmu souvisely s injekčním způsobem aplikace. U 27% pacientů byly projeveny nežádoucí účinky a dva pacienti (0,7%) nahlásili závažné nežádoucí účinky. U jednoho z nich byla diagnostikována aneuryzma aorty a u druhého odchlípení sítnice spojené s retinálním krvácením, které vedly k přerušení léčby. (16)

Dále byly zkoumány nežádoucí účinky po kontinuální léčbě Macugenem po dobu dvou let. Celkem bylo v léčbě zahrnuto 374 pacientů (128 z nich byla podávána dávky 0,3 mg, 126 dávka 1 mg, 120 dávka 3 mg). Údaje o bezpečnosti získané během těchto dvou let byly shodné s údaji získanými za první rok studie. (16)

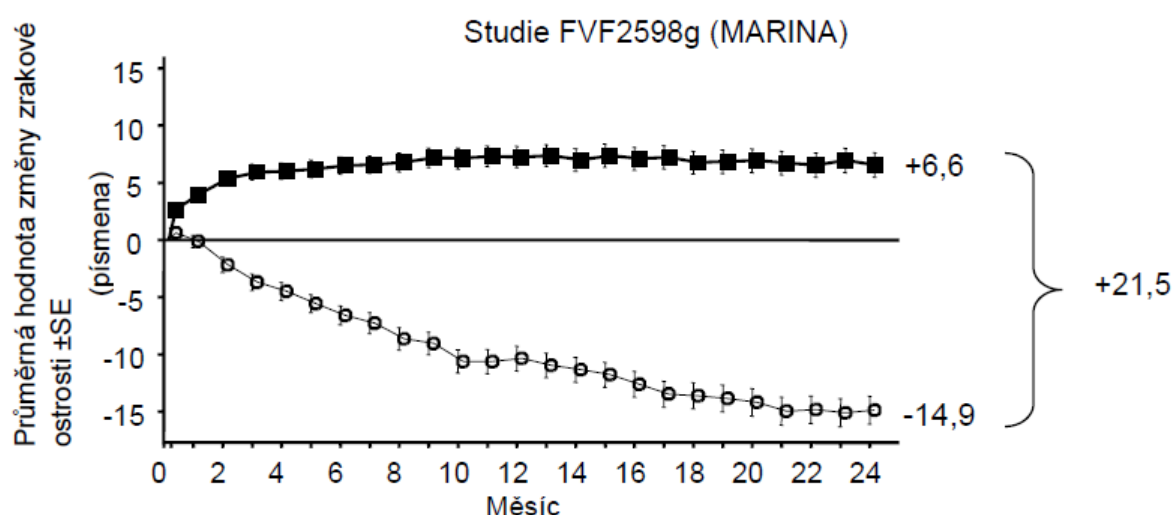
Závažné nežádoucí účinky, které byly nahlášeny během používání přípravku Macugen zahrnovaly: endoftalmitidu (12, případů, 1%), retinální krvácení (3 případy, < 1%), krvácení ze sklivce (2 případy, < 1%), odchlípení sítnice (4 případy, < 1%). (16)

Průměrný zdánlivý biologický poločas pegaptanibu se po podání dávky 3 mg do jednoho oka pohybuje okolo 10 ± 4 dnů. Po podání stejné dávky do jednoho oka je dosaženo maximální plasmatické koncentrace (cca 80ng/ml) dosaženo v rozmezí 1 až 4 dnů. Při dávkách nižších než je 0,5 mg/oko není příliš pravděpodobné, že by plasmatická koncentrace léčiva překročila hodnotu 10ng/ml. Při intervalech po šesti týdnech nedochází ke kumulaci léčiva v plasmě. Absolutní biologická dostupnost nebyla u člověka zatím stanovena, u králíků, psů či opic dosahuje přibližně 70-100%. (16)

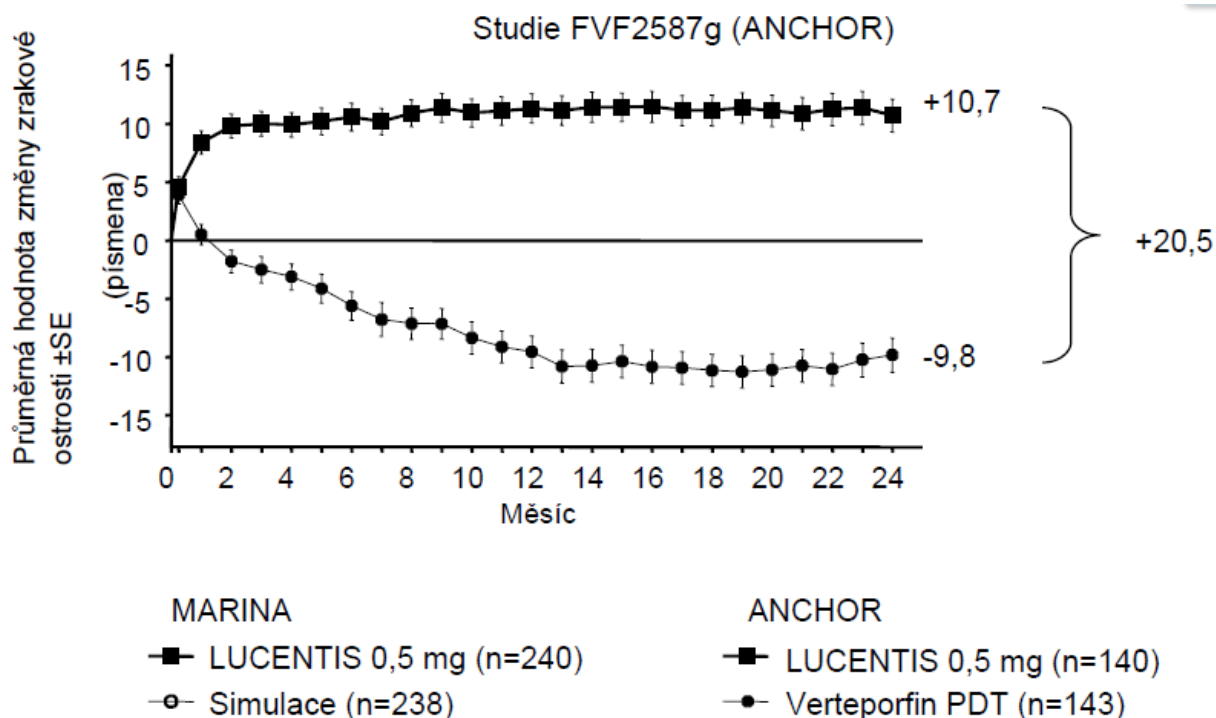
K primární distribuci po intravenózní aplikaci pegaptanibu dochází u myší, potkanů, králíků, psů a opic k primární distribuci do celého objemu plazmy. Při aplikaci radioaktivně značeného pegaptanibu do sklivce králíků byla zjištěna hlavní místa distribuce sklivce, sítnice a komorová voda. Nejvyšší koncentrace (mimo oko po aplikaci) po aplikaci do sklivce a intravenózní aplikaci byla stanovena v ledvinách. Pegaptanib je metabolizován pomocí endo- a exonukleáz. U králíků je léčivo vylučováno v metabolizované i nemetabolizované formě a to převážně močí. (16)

Druhým léčivem je ranibizumab (Lucentis), fragment humanizované monoklonální protilátky, kterou produkuje *Escherichia coli*. Váže se na všechny formy VEGF-A a brání vazbě na receptory VEGFR-1 a VEGFR-2. Do klinického užívání byl zařazen v roce 2006.

Základní studie ke zjištění účinnosti a bezpečnosti jsou MARINA a ANCHOR. Ukázaly zlepšení zrakové ostrosti nebo ztrátu méně než 15 písmen optotypů ETDRS u 90% pacientů po dvou letech léčby, kdy byl lék aplikován jedenkrát měsíčně v dávce 0,3 nebo 0,5 mg intravenózně. Pacienti byli postiženi klasickou nebo okulní formou CNV a jejich vstupní zraková ostrost byla v rozmezí 20/40 až 20/320. Výsledky léčby ukázaly, že léčba Lucentisem je účinnější než léčba pomocí PDT (fotodynamická terapie) a Verteporfinu. Pacienti jsou i po dokončení dvouleté studie ANCHOR sledováni a dostávají Lucentis v tříleté rozšířené studii HORIZON.

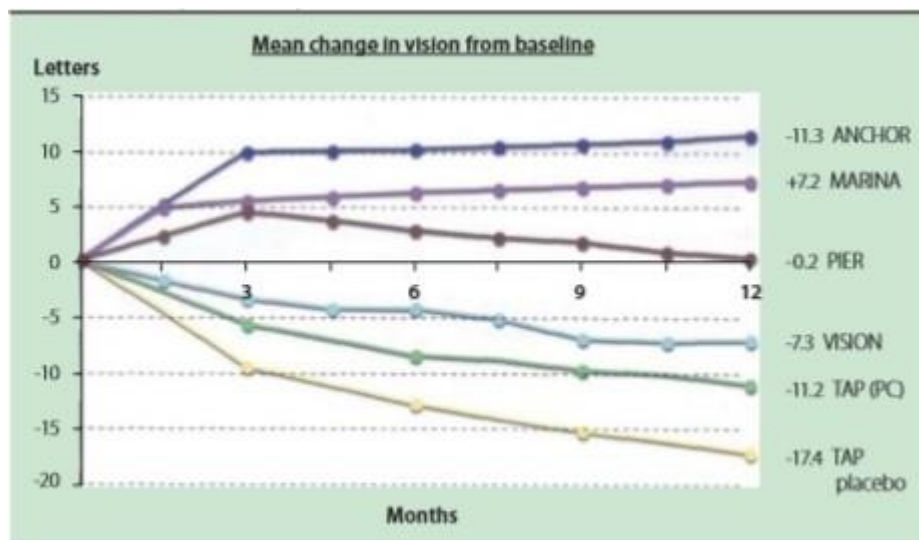


Obr 14. Průměrná změna zrakové ostrosti od výchozího stavu do 24. měsíce ve studii MARINA (17)



Obr 15. Průměrná změna zrakové ostrosti od výchozího stavu do 24. měsíce ve studii ANCHOR (17)

Studie PIER, EXCITE, SUSTAIN, SAILOR a PrONTO ověřili účinnosti při různých způsobech dávkování. PIER testovala režim tří úvodních aplikací a následné čtvrtletní podání v dávkách 0,3 a 0,5 mg. Zrakovou ostrost si uchovalo 90% pacientů po dobu 12 měsíců, zlepšení však nebylo stabilní. U 40% pacientů se počáteční zlepšení zrakové ostrosti udrželo v průběhu celého roku, tato stabilizace byla doprovázena zmenšením centrální tloušťky sítnice, které bylo zjištěno pomocí OCT. Studie SAILOR, SUSTAIN a PrONTO jsou založeny na úvodních třech aplikacích, poté bylo podání opakováno pouze při definovaných známkách aktivity léze. V prvních 12 měsících byla uchována zraková ostrost u 95% pacientů. Studie zjišťující efektivitu léčby v kombinaci s PDT jsou FOCUS, PROTECT. (6, 15)



Obr 16. Změna zrakové ostrosti po monoterapiích (6)

Lucentis je také možno použít v kombinaci s laserovou fotokoagulací, přičemž lék musí být aplikován alespoň 30 minut po laserové fotokoagulaci. (17)

Možné nežádoucí účinky jsou při podání intravitreální injekce například endoftalmitida, intraokulární zánět, odchlípení sítnice, trhliny v sítnici. Z tohoto důvodu musí být pacienti v týdnu po aplikaci sledováni, aby bylo možné včas zahájit adekvátní léčbu. Po intravitreálním podání VEGF inhibitorů také hrozí teoretické riziko arteriální tromboembolické příhody, včetně mrtvice a infarktu myokardu. (17)

Po měsíčních aplikacích Lucentisu jedincům s neovaskulární VPMD byly koncentrace v séru obvykle nízké. Maximální koncentrace ranibizumabu byly obvykle nižší než koncentrace ranibizumabu potřebné k inhibici biologické aktivity VEGF o 50%. Maximální koncentrace je také závislá na dávce v dávkovém rozmezí 0,05mg až 1 mg na jedno oko. Průměrný poločas eliminace ranibizumabu ze sklivce byl při dávce 0,5 mg stanoven na přibližně 9 dnů. (17)

Aflibercept se do klinické praxe dostal v roce 2011, v České republice je dostupný jako léčivo Eylea. Je to rekombinantní fúzní protein skládající se z částí extracelulárních domén humánního VEGF receptoru 1 a 2, fúzovaných na Fc fragment humánního IgG1. Působí jako falešný receptor, který se váže na VEGF-A, VEGF-B, PlGF-1, PlGF-2 (placentární růstový faktor) a blokuje tak vazbu a aktivaci receptorů VEGF a poliferaci endotelových buněk, tím zabraňuje růstu abnormálních nových cév. Jeho výroba spočívá v rekombinantní DNA technologii v buňkách ovarií křečička čínského.

Léčivo se aplikuje injekčně do sklivce v dávkách 2 mg. První tři dávky po měsíčních intervalech, poté se injekce podává jen jednou za dva měsíce. Po roce léčby se může interval v závislosti na výsledcích prodloužit. Pokud však dojde ke zhoršení výsledků vyšetření zraku nebo anatomických poměrů, léčebný interval lze zkrátit.

U pacientů se pozoruje snižování centrální tloušťky sítnice a také se snížila průměrná velikost CNV léze brzy po zahájení léčby. Studie VIEW1 ukázala, že ke snížení centrální tloušťky sítnice došlo v 52. týdnu léčby, 2 mg každé dva měsíce, o 130 mikrometrů (v případě ranibizumabu v 52. týdnu, 0,5 mg každý měsíc, o 129 mikrometrů). Výsledky byly stanoveny pomocí optické koherentní tomografie (OCT). Totéž prováděla studie VIEW2, kde výsledek byl v 52. týdnu 149 mikrometrů (ranibizumab 139 mikrometrů). Podobných výsledků dosáhla i studie ALTAIR provedená u 247 japonských pacientů s dosud neléčenou vlhkou formou VPMD, použila však 3 počáteční injekce měsíčně a dále jednu injekci po dvou měsících. (6, 15, 18)

Aflibercept je po intravitreálním podání pomalu absorbován z oka do krevního oběhu, a to převážně jako neaktivní stabilní komplex s VEGF, pouze volný aflibercept je však schopen vázat endogenní VEGF. Ve farmakologické podstudii byla u 6 pacientů naměřena průměrná maximální koncentrace volné účinné látky 0,02 mikrogramů/ml během 1-3 dnů po dávce 2 mg. Při intravitreální aplikaci každé čtyři týdny se Aflibercept neakumuluje v plasmě. Jelikož se volný aflibercept váže na VEGF za tvorby stabilního komplexu, předpokládá se, že jako u jiných velkých proteinů, bude volný i vázaný aflibercept eliminován proteolytickým katabolismem. (18)

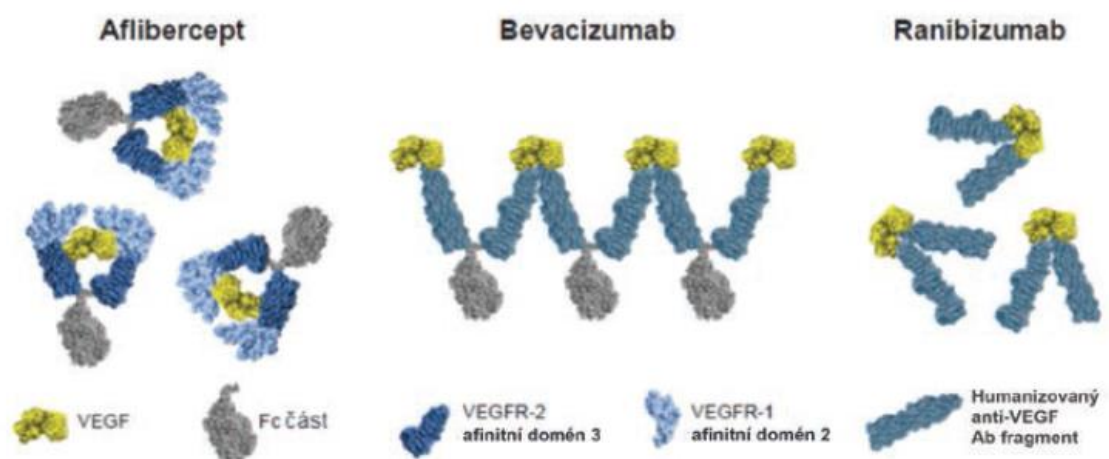
Stejně jako předchozí léčiva i intravitreální injekce Afliberceptu je spojena s endoftalmitidou, nitroočním zánětem, odchlípením sítnice, trhlinou v sítnici či kataraktou. Vzhledem k tomu, že se jedná o terapeutický protein, existuje při použití riziko imunogenity, proto musí být pacienti po zákroku sledováni pro případ, že by se vyskytly známky intraokulárního zánětu. Nejčastější pozorované nežádoucí účinky byly konjunktivální krvácení (25%), bolest oka (10%), katarakta (8%), zvýšení nitroočního tlaku (8%), odloučení sklivce (7%). Také byly zaznamenány arteriální tromboembolické příhody, včetně mozkové příhody a infarktu myokardu, jako nežádoucí účinky potenciálně související se systémovou inhibicí VEGF. (18)

Lékem, který se dosud využívá jen off-label léčbě je bevacizumab (Avastin), který je schválen pro léčbu metastazujícího kolorektálního karcinomu, metastazujícího karcinomu prsu, metastazujícího nemalobuněčného karcinomu plic. Jedná se o monoklonální protilátku VEGF, která se váže na všechny jeho izotopy a blokuje jejich interakci s receptorem, proto se předpokládá, že by mohl mít podobný účinek jako ranibizumab. Přípravek se začal používat v oftalmologii nejprve kvůli jeho dobré dostupnosti a později z finančních důvodů. (6, 7, 15)

První zkušební aplikace pro léčbu CNV při exsudativní formě VPMD byla provedena v roce 2005. Při intravenózní aplikaci byla, u skupiny 18 pacientů, 6 měsíců po léčbě významně zlepšena NKZO postiženého oka a poklesla centrální retinální tloušťka na OCT. Nežádoucím účinkem byla elevace systolického a diastolického krevního tlaku. Intravitreální aplikací 1 mg bevacizumabu bylo během jednoho týdne dosaženo resorbce makulárního edému.

Při léčbě VPMD byl Avastin poprvé použit u pacientů, kteří nereagovali na Macugen nebo fotodynamickou léčbu s Verteporfinem. Od roku 2006 byl tedy Avastin podle American Society of Retina Specialists jedním z léků první linie v léčbě vlhké formy VPMD a v roce 2007 tvoří v USA více než 50% veškeré anti-VEGF léčby. (19)

Podobně jako všechny u všech léků mohou nastat při nitrooční terapii nežádoucí účinky. Z nejzávažnějších se může někdy vyvinout endoftalmitis (infekce vnitřní části oka), amoce (odchlípení nebo odtržení sítnice) nebo zákal čočky (katarakta). (20)



Obr 17. Struktura některých anti-VEGF přípravků (21)

2.7.2 Fotodynamická terapie s Verteporfinem

Další z léčebných metod je fotodynamická terapie (PDT) s Verteporfinem, která byla schválena v roce 2000. Používá se především u pacientů, kteří jsou refrakterní na anti-VEGF terapii nebo trpí přecitlivělostí na anti-VEGF preparáty.

Verteporfin je fotosenzibilizující látka skupiny porfyrinů (konkrétně směs dvou izomerů benzoporfyrinu), která při PDT léčbě selektivně narušuje cytoskelet endoteliálních buněk novotvořených cév a odstraní tak existující CNV. Aplikuje se intravenózně a v krevním řečišti se naváže na lipoproteiny a následně na lipoproteinové receptory, které jsou ve větší hustotě zastoupeny v endotelových buňkách choroidální membrány. Zde se Verteporfin aktivuje pomocí diodového laseru o vlnové délce 689 nm, tím dojde k fotochemické reakci, při níž jsou uvolněny kyslíkové radikály, které následně poškodí výstelky novotvořených cév. Poškozené buňky začnou vylučovat faktory trombogeneze a membrána se uzavře trombem, což vede k její regresi. Mechanismus účinku však zahrnuje i zánětlivou reakci a nadprodukcii VEGF a dalších růstových faktorů.

Fotodynamická terapie je považována za vysoce selektivní výkon s destrukcí subfoveální neovaskulární membrány prakticky bez poškození smyslového a pigmentového listu sítnice, z funkčního pohledu však dominuje zpomalení ztráty zraku a jen menší procento pacientů pozoruje zlepšení vize. Kontraindikací může být přecitlivělost na léčivou látku nebo na pomocné látky přípravku a závažné poškození funkce jater. (6, 9, 10, 15, 22)

Vzhledem k tomu, že kombinace PDT a anti-VEGF synergicky blokuje jak rozsah a strukturu CNV, tak vyprodukované růstové faktory, byla tato možnost také studována. Další možností zvýšení protizánětlivého léčebného účinku je tzv. „triple terapie“, která spočívá v kombinaci PDT a následné nitrooční injekci kortikoidu (např. triamcinolonu) a anti-VEGF látky. Na základě pozitivních výsledků studií kombinované léčby PDT s anti-VEGF byla v roce 2008 na Oční klinice ÚVN a 1. LF UK v Praze provedena studie účinku kombinované léčby vlhké formy VPMD pomocí PDT a nitrooční injekce Lucentisu v opakovaných dávkách.

Do studie byli zařazeni pacienti s vlhkou formou VPMD a se všemi typy CNV, celkem se zúčastnilo 25 pacientů (9 mužů, 16 žen) ve věku v rozmezí 59 až 76 let. U všech pacientů byla provedena základní oftalmologická vyšetření, která jsou opakována v prvním čtvrtletí každý měsíc a dále vždy po 3 měsících. Převážně klasické CNV byly diagnostikovány na základě FAG a OCT u 18 pacientů, minimálně klasické u 5 a okultní u 2 pacientů. Všichni pacienti jsou

primárně léčení PDT s Verteporfinem a následně druhý den aplikací anti-VEGF (Lucentis). Po aplikaci je doporučena antibiotická lokální léčba v délce 3-4 dny.

Průměrná NKZO byla před léčbou 46 písmen ETDRS, po léčbě 50 písmen. Průměrný zisk byl v průběhu léčby 4,5 písmen. Z celkového počtu pacientů jich 22 (88%) prokázalo stabilizaci nebo zlepšení, u dvou (8%) došlo ke zlepšení o více než 15 písmen. O více než 15 písmen se ale zhoršili celkem 3 (12%) pacienti. V průběhu více než ročního sledování došlo k maximálnímu zlepšení nebo stabilizaci zrakové ostrosti mezi 2.-5. měsícem. Prosakování kontrastní látky na FAG ustoupilo u 24 pacientů (98%). Ke stabilizaci nálezu potřebovalo 5 pacientů pouze jednu aplikaci Lucentisu a pouze 3 pacienti vyžadovali více než 3 aplikace.

Dosažené výsledky zrakové ostrosti se výrazně nelišily od studií s Lucentisem. V průměru vyžadovali pacienti ke stabilizaci 3,6 injekcí Lucentisu. Téměř u všech pacientů byla snížena aktivita neovaskulárního komplexu a snížil se edém sítnice. Nebyly zaznamenány žádné závažnější komplikace nebo vedlejší účinky léčby. (22)

2.7.3 Laserová fotokoagulace

Laserová fotokoagulace je historicky první metoda léčby vlhké formy VPMD, která byla zavedena v 80. letech minulého století. Používá se v případech, že je CNV přítomna mimo centrální oblast sítnice tj. extrafoveálních lézí. (cca 10% všech CNV). K destrukci se používá zelené světlo argonového, kryptonového či diodového laseru. Pomocí přeměny elektromagnetického vlnění na teplo dochází k neselektivní koagulační nekróze ložisek CNV, ale i přilehlé sítnice. (6, 7, 9)

2.7.4 Transpupilární termoterapie

Další metodou používanou u extrafoveálně lokalizovaných CNV je transpupilární termoterapie, která používá diodový laser emitující záření o vlnové délce 810 nm. Záření proniká do choroidey a RPE s minimální absorpcí v neuroretině, kde je absorbováno melaninem a způsobí oběhové změny na úrovni adheze trombocytů k endotelu CNV. CNV se uzavřou a vytvoří se na nich jizvy, což vede ke stabilizaci nálezu. Ozáření trvá po dobu 1 minuty a je používána nízká podprahová energie, vlivem mírně zvýšené teploty v cévnatce může docházet k cévní trombóze, apoptóze nebo termální inhibici angiogeneze. Tato metoda je však dnes už omezeně používána jen ve specifických indikacích, jako například u okultních forem nebo značně pokročilých forem, které jeví známky aktivity. Také je používána pokud již nejsou indikované PDT a anti-VEGF léčba. (7, 9, 23)

2.7.5 Náhrada retinálního pigmentového epitelu

Náhrada RPE pomocí transplantace zdravých buněk do subretinálního prostoru měla u pacientů okamžitý účinek. Byla však spojena s mnoha komplikacemi, převážně se jednalo o odmítnutí pigmentových transplantátů.

Další možností byla transplantace štěpu RPE i s choroideou, podstatou byl přesun zdravého RPE z periferie do subfoveolárního prostoru bez pohybu sítnice. Výhodou této metody je, že se neotáčí sítnice, je proto menší riziko vzniku torzní diplopie (dvojité vidění). I tato metoda je však spojena s možnými komplikacemi jako je krvácení z místa vyříznutí štěpu nebo odchlípení sítnice, které se řeší dalším chirurgickým zásahem.

Obě tyto metody jsou zatím zkoumány v klinických studiích a v běžné praxi se nevyužívají. (23)

2.7.6 Makulární translokace

Tato metoda spočívá v přesunu makuly z postiženého pigmentového epitelu a cévnatky. Po přesunu makuly do místa, kde jsou tyto tkáně zdravé může být provedena léčba CNV pomocí laseru bez poškození centrálního vidění.

První chirurgickou technikou je makulární translokace c 360° retinomií. Jedná se o zákrok, kdy se celá sítnice, až na místo okolo zrakového nervu, odřízne a poté se kolem zrakového nervu otáčí. Cévy, které byly pod foveou lze pak bezpečně léčit, jelikož jsou mimo centrum vidění.

Limitovaná translokace makuly je druhou technikou, při které se bělima (sklera) zkrátí pomocí stehů, tím se vytváří nepoměr mezi plochou sklery a plochou sítnice (při pohledu do oka je sítnice pomačkaná). Poté se sítnice chirurgicky vyrovná a tím dojde k přesunu makuly dál od zrakového nervu.

Vzhledem k tomu, že prospěšnost makulární translokace byla prokázána jen u některých pacientů a kvůli rizikům spojeným s tímto zákrokem (sítnicové díry, odchlípení sítnice, nitrooční krvácení, vznik šedého zákalu) se tato metoda příliš nepoužívá. V budoucnu by tato metoda byla aplikovatelná na pacienty s malou neovaskulární lézí, která nereaguje na dostupné léčebné postupy. (23)

2.7.7 Radiační terapie

Radiační terapie vychází z předpokladu, že cévní poliferující buňky jsou velmi citlivé na malé dávky záření, oproti zdravým buňkám, které jsou odolné. Princip této metody je genetická mutace pomocí radiace. V současné době jsou využívány tři způsoby léčby.

Prvním je brachyterapie, která využívá radioaktivních materiálů, které vytváří radiaci na krátkou vzdálenost. Jelikož radiace nepoškozuje zdravou oční tkáň, je zatím nejvhodnější metodou. Metoda využívající ionizující záření je stereotaktická radiochirurgie, malé dávky X-paprsků nebo gama paprsků jsou lokalizované do cílové tkáně. Poslední metodou je teleterapie, jinak také externí terapie. Cílová tkáň je při ní ozařována na velkou vzdálenost pomocí radiových frekvenčních vln.

Komplikace se můžou vyskytnout ve formě radiační katarakty, postradiační alopecie nebo radiační retinopatie. (23)

2.8 Léčba suché formy VPMD

2.8.1 Doplnky stravy

V současné době je suchá forma VPMD neléčitelná. Jako podpůrná léčba se doporučují volně prodejné potravinové doplňky s obsahem karotenoidů, především luteinu a zeaxanthinu. Tyto pigmenty absorbují modré světlo a předchází tak fotoindukovanému oxidačnímu stresu, proto se také makulární pigment označuje jako „přírodní sluneční brýle“. Díky antioxidačním vlastnostem jsou tyto látky schopny neutralizovat singletové kyslíky a volné radikály a jsou tedy pro výživu a ochranu makuly nezbytné. Koncentrace luteinu a zeaxanthinu jsou v oblasti makuly až 10 000krát větší než v krvi. (5, 7, 9, 12)

Příklady potravinových doplňků s obsahem luteinu a zeaxanthinu, které jsou dostupné na našem trhu:

Avilut

Potravinové doplňky Avilut mají podle druhu různá složení, avšak hlavní složku tvoří lutein a zeaxanthin, které se akumulují především ve žluté skvrně sítnice. Další složku tvoří například aescin, což je látka ze skupiny saponinů, která se získává z kaštanu koňského. Působí protizánětlivě a zároveň je účinná proti otokům včetně otoků vzniklých po některých invazivních zákrocích. Dále obsahují vitaminy E, které chrání před oxidativním stresem. (24)

Ocutein

Stejně jako jiné potravinové doplňky i Ocutein obsahuje jako hlavní složku lutein. Na rozdíl od jiných je však například v přípravku Ocutein Brilliant Lutein obsaženo extra velké množství luteinu (25 mg) a pro lepší vstřebávání a využití luteinu je zde obsažen i fosfatidylcholin, obsahuje ale i vitamin A a zinek, které mají také příznivý vliv na udržení kvalitního zraku. (25)

Dále jsou doporučovány antioxidační vitaminy (vitamin C a E) a stopové prvky (zinek, selen), které jsou součástí kofaktorů enzymů. Jedna ze studií potvrdila, že vysoká plazmatická hladina vitamínu E u pacientů s atrofickou formou VPMD snižuje riziko vzniku vlhké formy VPMD nebo geografické atrofie až o 82%.

Příznivý vliv na VPMD můžou mít také esenciální omega-3-nenasycené mastné kyseliny. Například kyselina dokosahexaenová (DHA), která tvoří 50% mastných kyselin v membránách disků zevních segmentů fotoreceptorů, předpokládá se, že tato kyselina umožňuje modulovat aktivitu receptorů, membránových enzymů a transportních mechanismů. Kyselina eikosapentaenová (EPA) má protizánětlivý účinek a hraje tedy podstatnou roli v patogenenzi VPMD. Obě tyto kyseliny se ve vysoké koncentraci vyskytují v mořských rybách a při jejich konzumaci byl pozorován nižší výskyt VPMD.

V současné době probíhají různé fáze studií u řady přípravků k hodnocení jejich bezpečnosti a účinnosti v léčbě suché formy VPMD a ke zpomalení geografické atrofie.

Jedním z přípravků je AL-78898, který je využíván k potlačení zánětů. Dalším je Sirolimus, přídatný protizánětlivý lék, který bývá využíván jako imunosupresivum a protizánětlivé činidlo. MC-1101 zvyšuje choroideální krevní průtok, udržuje celistvost Bruchovy membrány a obnovuje funkci RPE pomocí antioxidačních účinků. CNTF neboli ciliární neurotrofický faktor ochraňuje fotoreceptory inhibicí jejich apoptózy. Léčivo, které ovlivňuje zrakový cyklus zabraňováním vychytávání retinolu buňkami RPE, je Fenretinide. (5, 7, 9, 12)

2.8.2 Implantabilní miniaturní teleskop

Implantabilní miniaturní teleskop (IMT) je indikován pro použití u dospělých jedinců se středně až silně poškozeným centrálním viděním v důsledku VPMD. Jedná se o vizuální zařízení, které v kombinaci s rohovkou tvoří teleobjektiv pro zlepšení zrakové ostrosti.

Toto zařízení se chirurgicky aplikuje do zadní komory oka místo oční čočky a jeho polohu udržuje hmatová smyčka. Díky dvěma velmi malým čočkám dochází ke zvětšování objektů v zorném poli. Zvětšený obraz se pomocí IMT implantátu zobrazuje na sítnici a pacient má tak možnost rozpoznat objekty, které by jinak nebyl schopen vidět. Zařízení se aplikuje pouze na jedno oko, na kterém je pacient po zákroku schopen centrálního vidění.

IMT zařízení je k dispozici ve dvou provedeních, které se liší mírou jejich zvětšení. Oba modely jsou určeny pro obnovu vidění na střední až daleké vzdálenosti. Implantát se skládá ze tří základních složek, první z nich je pouzdro z taveného křemene, který obsahuje optické prvky, průhledný polymethylmethakrylátový (PMMA) nosič a modrý PMMA omezovač světla.

Byla provedena studie, ve které byla prvním sledovaným parametrem průměrná procentuální ztráta množství a hustoty endoteliálních buněk, která musela být nižší nebo rovnající se 17% rok po implantaci, a druhým zachování nejlepší možné zrakové ostrosti, přičemž nesmělo dojít ke ztrátě více jak 2 řádků u více jak 10% očí s IMT.

Výsledky studie rok po implantaci ukázaly, že průměrná hustota endoteliálních buněk se snížila o 25,3% v očích s IMT a u 90,1% očí s IMT se zlepšila zraková ostrost o ≥ 2 řádky. Implantát byl tedy v této studii shledán jako nepřijatelný. Probíhají však další výzkumy a pokusy o odstranění nežádoucích účinků. (23)

Dalším způsobem, jak ovlivnit suchou formu VPDM je hemorheoferéza. (9)

3 RHEOFERÉZA

Rheoferéza je studována v léčbě suché formy VPMD s převážně měkkými drúžami v makule. Při rheoferéze se dvojitou filtrací odstraňují z plazmy specifické vysokomolekulární látky, jako je například LDL (low density lipoprotein) cholesterol, imunoglobulin M (IgM), α 2-makroglobulin, fibronektin, fibrinogen, von Willebrandův faktor. Cílem je snížení krevní i plazmatické viskozity, snížení agregace červených krvinek (erytrocytů) a zvýšení jejich flexibility. Sérií léčebných pulzů a odstranění proteinů dojde k redukci bariéry difuze z BM a normalizaci metabolické výměny mezi RPE a choriokapilaris, zlepšení výživy buněk RPE a neuroepitelu. Dále také díky snížení ischemie (nedokrvenosti) dochází ke snížení produkce vaskulárního endotelového růstového faktoru (VEGF) buňkami RPE. (10, 11)

Rheoferéza může být aplikovaná i při léčbě jiných onemocnění jako je například syndrom diabetické nohy, kritická končetinová ischemie, diabetická retinopatie. (26)

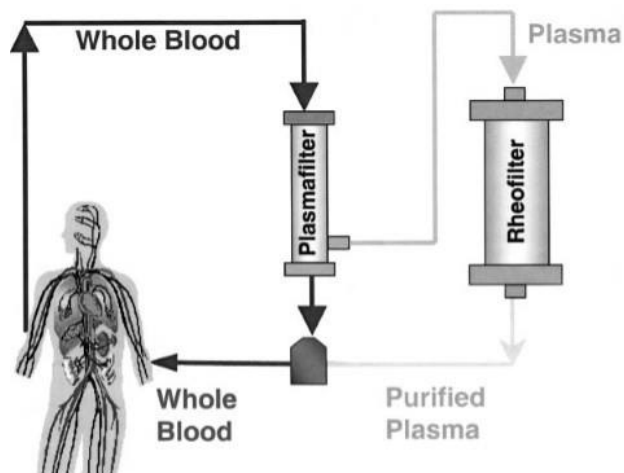
3.1 Princip a zařízení

Zařízení, které se používají k reoferéze jsou například Diapact CRRT s polyethylenovým plazmafiltrem a ER-4000 rheofiltr, separátor CobeSpectra s filtry Evaflux 4A. (27, 28)

Pomocí dvou periferních žil se připojí zařízení a vytvoří se na mimotělní krevní oběh. Nejdříve se filtruje krevní plasma z krve, krevní průtok se udržuje mezi 60-80 ml/min. Po separaci se krevní plazma pumpuje přes druhý filtr, kde se z ní oddělí složky s vysokou molekulovou hmotností, zatímco menší plazmatické složky jsou vráceny zpět do pacientova krevního oběhu. Pro zabránění koagulace se využívá heparinu. Při každé léčbě reoferézou je zpracován přibližně jeden a půl násobek plazmatického objemu pacienta., přičemž plazmatický objem každého pacienta je stanoven podle vzorce:

$$\text{plazmatický objem} = 0,065 * \text{váha pacienta} * (1 - \text{hematokrit})$$

(kde hematokrit je poměr mezi objemem červených krvinek a objemem krve) (27)



Obr 18. Schématické znázornění rheoferézy (27)

3.2 Studie

Studie prováděná v České republice zahrnovala 16 pacientů, 12 žen a 4 muži ve věku 57-74 let (medián 64). Pulzní léčba se prováděla 10 týdnů a bylo provedeno celkem 8 terapií, při každé bylo zfiltrováno 1,5 litru krevní plazmy. Kontrolní skupina se skládala z 16 pacientů, 15 žen a 1 muž ve věku 65-83 let (medián 77). U studovaných pacientů byl podmínkou zařazení výskyt neohrazených měkkých drúz, u 7 očí léčeného souboru a 3 očí kontrolního souboru bylo zaznamenáno i odchlípení RPE. U některých pacientů byly zjištěny jako doprovodné jevy ložiska atrofie RPE, shluky pigmentu, tvrdé drúzy a měkké ohraničené drúzy. Pro stanovení výsledků byla po třech měsících sledována zraková ostrost pomocí optotypů ETDRS, byla prováděna optická koherentní tomografie a po roce léčby byla provedena fluorescenční angiografie a pro úplné zobrazení cévnatky byla využita indocyaninová angiografie.

Jako indikátory rheologické efektivity byly sledovány: α 2-makroglobulin, IgM, fibrinogen, lipoproteiny a jejich vliv na krevní a plazmatickou viskozitu.

Výsledky studie jsou znázorněny na obrázcích níže. (28)

Sledovaný parametr							
	N	Před procedurou		Po proceduře		Statistická významnost	% rozdílu
		Medián	SD	Medián	SD		
Imunoglobulin M	40	1,35	0,62	0,52	0,53	< 0,001	-61,48
Afa2-macroglobulin	40	147,76	42,17	62,62	31,9	< 0,001	-57,62
Fibrinogen	38	3,121	0,6303	0,9813	0,311	< 0,001	-68,58
Total cholesterol	38	4,2834	1,139	1,6416	0,4075	< 0,01	-61,68
LDL cholesterol	38	2,4016	0,9458	0,6093	0,2784	< 0,001	-75,00
HDL cholesterol	38	1,3729	0,2933	0,8037i	0,18	< 0,001	-41,60
Apo B	38	0,7347	0,222	0,175	0,082	< 0,001	-76,02
Lp(a)	38	0,1634	0,1948	0,0605	0,0918	< 0,001	-63,19
Viskozita krve	37	6,4386	1,0194	5,5286	0,8776	< 0,001	-14,13
Viskozita plazmy	37	2,1081	0,4518	1,8367	0,3814	0,001	-12,85

Vysvětlivky:

HDL – High Density Lipoprotein; LDL – Low Density Lipoprotein; ApoB – apolipoprotein B; Lp(a) – lipoprotein (a).
 Statisticky významné hodnoty jsou zdůrazněny tučně.

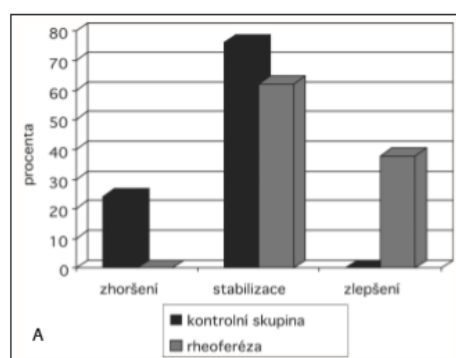
Obr 19. Indikátory rheologické aktivity – výsledky u pacientů před a po hemorheoferéze (28)

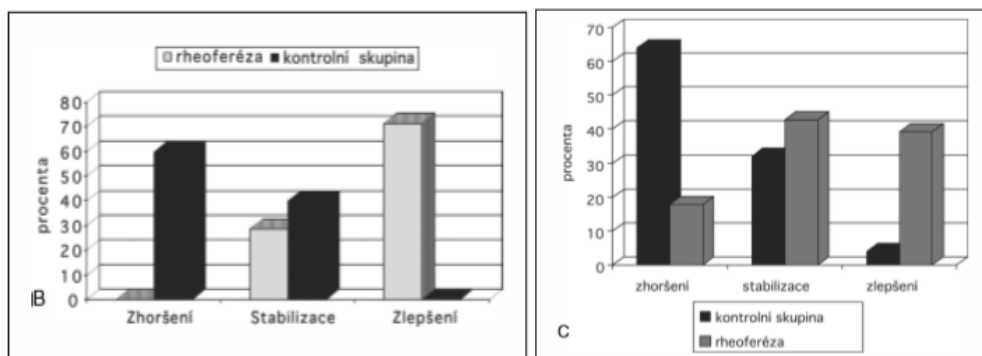
Oči léčených nemocných	Zhoršení klinických nálezů			Beze změn	Klinické zlepšení	
	Nově vzniklá CNV*	Nově vzniklé RPED**	Nárůst drúz	Stabilizace drúz	Redukce drúz	Přiložení RPED
Rheoferéza	0	0	0	18	13	6
Kontrolní skupina	2	3	6	19	0	0

Obr 20. Vliv rheoferézy na měkké drúzy (RPED – odchlípení RPE) (28)

Skupina léčených nemocných	Zhoršení o 1 až 3 řádky	Beze změn	Zlepšení o 1 až 3 řádky
Rheoferéza	5	14	10
Kontrolní skupina	11	11	3

Obr 21. Vliv reoferézy na nejlépe korigovanou zrakovou ostrost (NKZO) (28)





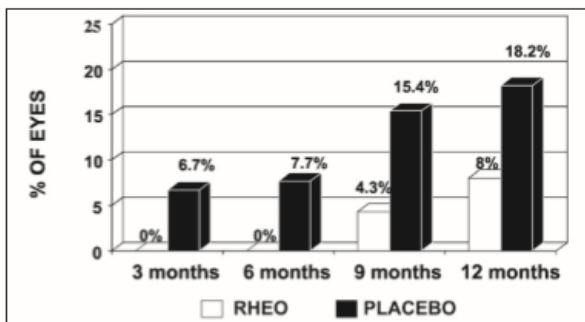
Obr 22. Grafické znázornění vlivu rheoferézy: A – vývoj drúz po léčbě, B – vývoj odchlípení RPE, C – změny NKZO (28)

Z výsledků studie lze vyvodit, že rheoferéza má příznivý vliv na léčbu suché formy VPMD. K redukci měkkých drúz o nejméně $\frac{1}{4}$ celkové plochy až k úplnému vstřebání došlo u 13 očí 10 nemocných oproti kontrolní skupině, kde k jejich redukci nedošlo, naopak byl zaznamenán nárůst a splývání měkkých drúz u 6 očí. Zlepšení zrakové ostrosti bylo zaznamenáno u téměř 40% nemocných zatímco v kontrolní skupině docházelo k postupnému zhoršování vizu společně s vývojem VPMD. U některých pacientů došlo i k vymizení lokálního odchlípení RPE po léčbě. (28)

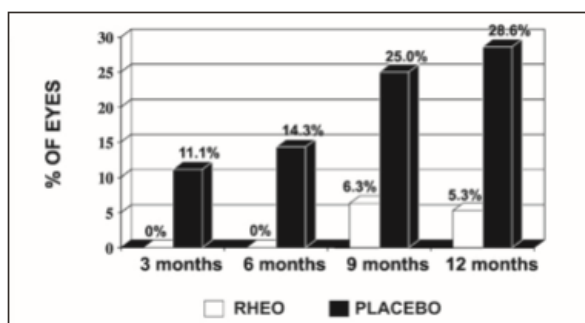
Jedna ze studií (MAC-1) prováděná na Univerzitě v Kolíně v Německu aplikovala rheoferézu na 40 pacientů. Pacienti byli rozděleni do dvou skupin, v každé z nich bylo 9 pacientů s patrnou CNV a 11 pacientů s měkkými drúzami v makule. První skupina podstoupila 5 léčebných cyklů po dobu 21. týdnů, druhá skupina byla pouze kontrolní. Analýza bezprostředně po léčbě prokázala průměrný rozdíl v logMAR nejlépe korigované zrakové ostrosti 1,57 linií mezi oběma skupinami pacientů a 2,33 linií mezi zdravým okem a okem s měkkými drúzami jednoho pacienta. Nejlepší výsledky léčby byly dosaženy u pacientů v měkkými drúzami bez patrné CNV. Bylo prokázáno, že po léčbě reoferézou došlo ke zlepšení očního průtoku krve. (11, 29)

Do druhé studie bylo zařazeno 30 pacientů s měkkými drúzami, deset z nich bylo léčeno pomocí rheoferézy (deset terapií po dobu 16. týdnů), deset „falešnou procedurou“ a deset pacientů tvořilo kontrolní skupinu. Po deseti terapiích bylo prokázáno zlepšení alespoň v 3 ze 4 parametrů pro posouzení vizuální funkce ve skupině léčené reoferézou v porovnání s ostatními dvěma skupinami. Při vyšetření fluorescenční angiografií byla pozorována redukce počtu a velikosti měkkých drúz, což je spojeno se zlepšením zrakové ostrosti. (11, 29)

Studie MIRA-1, která zahrnovala 150 pacientů, kteří byli rozděleni v poměru 2:1 do skupiny léčené reoferézou a kontrolní skupiny. Všichni pacienti podstoupili 8 terapií v deseti týdnech léčby. Kontrolní skupina podstoupila pouze simulovanou proceduru. Výsledky byly hodnoceny po 3, 6, 9 a 12 měsících pomocí optotypových tabulí ETDRS, fluorescenční angiografie a dalších testů. Pro vyhodnocení byly porovnány oči, které měly podle ETDRS nejlepší korigovanou zrakovou ostrost 20/40 či lepší s očima, které měly NKZO horší. Tato hodnota byla zvolena, jelikož tvoří hranici pro zachování řídičského průkazu. (11, 29)



Obr 23. Výsledky léčby u očí s původní NKZO 20/40 a lepší, zlepšení o minimálně dva řádky (29)



Obr 24. Výsledky léčby u očí s původní NKZO 20/40 a horší, zlepšení o minimálně dva řádky (29)

4 NOVÉ TRENDY V LÉČBĚ VPMD

V současné době se vývoj nových léků k léčbě vlhké formy VPMD zaměřuje kromě blokády uvolněných VEGF i na blokádu jejich produkce, ale i ovlivnění zánětlivých pochodů blokadou komplementem řízených reakcí.

4.1 SiRNA

SiRNA neboli small interfering RNA fragment (bevasiranib), který má antiangiogenní efekt. V buňce působí na inhibici transkripce mRNA na VEGF. V lidské sítnici je detekovatelná pouze jeden týden, proto je nezbytná opakovaná intraokulární aplikace. Ideální je v kombinaci s extracelulární blokadou VEGF (Lucentis, Macugen).

V současné době probíhá 3. fáze studie COBALT, jejíž cílem je zjistit, zda různé dávky bevasiranibu v kombinaci s Lucentisem mají větší efekt oproti monoterapii s Lucentisem.

4.2 PEDF faktor

Pigment epithelium derived growth factor má v experimentálních modelech efekt na přežití kultur neuronů a projektivní účinek při excesivní světelné expozici. Má rovněž antiangiogenní účinek. Injekce AdPEDF.11 stimuluje tkáň k produkci PEDF a tím dochází k indukci apoptózy neovaskulárních cév CNV. První výsledky studie nezaznamenaly žádné vedlejší účinky a efekt léčby přetrvával až 6 měsíců po aplikaci jedné subkonjunktivální (pod spojivku). Tato aplikace zároveň přináší podstatně nižší rizika a komplikace. V současné době probíhá 1 fáze studie GenVec při aplikaci jedné dávky.

4.3 DARPins

DARPins je malá proteinová molekula, která se s vysokou afinitou a selektivitou váže na VEGF (extracelulární blokáda). První fáze klinické randomizované studie byla zahájena v roce 2010 a probíhá i na pracovištích v České republice. Je předpokládáno, že výsledky budou obdobné jako u Lucentisu, avšak se silnější vazbou na VEGF, přibližně 42krát silnější, a tím menší frekvencí podávání, která by se mohla prodloužit na jedenkrát za 6 až 12 měsíců. Tato metoda by byla v budoucnu využitelná i pro pacienty s diabetickou retinopatií či patologickou myopií. (10, 30)

Účinná léčba suché formy VPMD v současné době neexistuje. V klinických studiích je zkoumáno několik preparátů, které mají vliv na komplementem aktivované zánětlivé pochody

nebo blokádu oxidativních a destruktivních procesů v sítnici. Cílem léčby je především zpomalení rozvoje a přechodu do vlhké formy VPMD.

4.4 CNTF faktor

Ciliary neurotrophic factor způsobuje degeneraci neuroreceptorů. Vytváří ve sklivcovém prostoru platformu, ze které se aktivní látka postupně uvolňuje po dobu delší než jeden rok. Indikační skupinou pro tuto léčbu jsou pacienti se suchou VPMD a geografickou atrofií. V současné době probíhá 2 fáze randomizované studie.

4.5 Fenretinide

Fenretinide snižuje metabolismus fyziologických tkání, blokuje akumulaci toxických metabolitů v sítnici. Principem účinku je vazba analogu retinolu na receptory a následné snížení jejich aktivity. Tím dojde k redukcí hromadění odpadových produktů metabolismu v buňce.

4.6 AERDS studie

Tato studie sleduje účinek zinku, nutrientů (vitamin C, Vitamin E, beta-karoten) na progresi pokročilé suché formy VPMD. Ze studie vyplynulo, že užívání těchto látek redukuje riziko pokročilé VPMD o 25%. Riziko ztráty zrakové ostrosti po pěti letech je menší o 19%. Studie AERDS 2 zkoumá vliv xanthophylů (lutein, zeaxantin) a omega-3 mastných kyselin. Výsledky studie zatím nejsou uzavřeny, první sdělení však potvrzují pozitivní vliv na zrakovou ostrost a zabránění prostupu do pokročilých fází onemocnění. (30)

5 ZÁVĚR

Věkem podmíněná makulární degenerace je hlavní příčinou ztráty zraku u lidí starších 55 let. Pro lidi trpící tímto onemocněním to má však nejen zdravotní, ale i psychický a sociální dopad. V mnoha případech by se VPMD dalo předcházet zdravým a vyváženým stravováním, aktivním životním stylem a nekuřáctvím.

Důležité je klást důraz na prevenci a informovanost lidí o tomto onemocnění. Počáteční stádia lze snadno rozpoznat i bez vyšetření u lékaře pomocí vyšetření na Amslerově mřížce. Při odhalení onemocnění v počátečních stádiích je léčba mnohem jednodušší a má větší pravděpodobnost na úspěch.

Přestože zatím neexistuje léčebný postup, který by zcela vyléčil nemoc samotnou, lze pomocí léků a terapií vyléčit některé symptomy a zpomalit její vývoj. Prozatím zůstává nejúčinnější metodou terapie anti-VEGF, která může být pro mnohé nadějí na kvalitnější život.

6 POUŽITÁ LITERATURA

1. SILBERNAGL, Stefan a Agamemnon DESPOPOULOS. *Atlas fyziologie člověka*. 2. vyd. Praha: Grada, 1993. ISBN 80-85623-79-X.
2. 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, 2000. ISBN 80-7013-313-9.
3. KRÁLÍČEK, Petr. *Úvod do speciální neurofyziologie*. 3., přeprac. a rozš. vyd. Praha: Galén, c2011. ISBN 978-80-7262-618-2.
4. KOLÁŘ, Petr. *Věkem podmíněná makulární degenerace*. Praha: Grada, 2008. ISBN 978-80-247-2605-2.
5. OREL, Miroslav a Věra FACOVÁ. *Člověk, jeho smysly a svět*. Praha: Grada, 2010. Psyché. ISBN 978-80-247-2946-6.
6. DUBSKÁ, Zora. Problematika věkem podmíněné makulární degenerace a současné možnosti její léčby se zaměřením na biologickou terapii. *Klinická farmakologie a farmacie*. 2009, 23 (3), 125-137.
7. ŠTROFOVÁ, Helena, VARCHOLOVÁ, Drahomíra, SEDLÁČEK, Karel, ŠVANCAROVÁ, Radka. Stárnutí oka a věkem podmíněná makulární degenerace. *Interní medicína pro praxi*. 2011, 13 (5), 209-213.
8. KOUSAL, Bohdan, DUBSKÁ, Zora. Věkem podmíněná makulární degenerace – principy a léčba. In: *Zdravotnictví a medicína* [online]. Praha: Oční klinika, 1. lékařská fakulta UK a fakultní nemocnice Praha. ©2010 [cit. 10.5.2019] Dostupné z: <https://zdravi.euro.cz/clanek/postgradualni-medicina/vekem-podminena-makularni-degenerace-principy-a-lecba-450134>
9. ŠTROFOVÁ, Helena, SEDLÁČEK, Karel, JAROŠOVÁ, Alena, DUBSKÁ, Zora. Věkem podmíněná makulární degenerace. *Klinická farmakologie a farmacie*. 2013, 27 (2), 68-74.
10. STUDNÍČKA, Jan. Věkem podmíněná makulární degenerace. *Interní medicína pro praxi*. 2008, 10 (5), 240-244.
11. KLINGEL, Reinhard, et al. Rheopheresis for age-related macular degeneration: A novel indication for therapeutic apheresis in ophthalmology. *Therapeutic apheresis nad dialysis*. 2002, 6 (4), 271-281.

12. FRIC, E., REHÁK, M., ŘEHÁK, J., WIEDEMANN, P. Doplnková výživa a věkem podmíněná makulární degenerace. *Česká a slovenská oftalmologie*. 2008, 64 (1), 38-41.
13. ŠILHANOVÁ, Iva. *Makulární degenerace*. Brno, 2010. Bakalářská práce. Masarykova Univerzita v Brně. Lékařská fakulta. Katedra optometrie a ortoptiky.
14. KUFA, Roman. Indocyaninová zeleň – vlastnosti, současné možnosti a trendy využití v klinických aplikacích. *Klinická farmakologie a farmacie*. 2013, 27 (2), 89-91.
15. KOUSAL, Bohdan. Věkem podmíněná makulární degenerace – aktuální možnosti farmakoterapie v České republice. *Remedia*. 2016, 26 (2), 162-167.
16. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Souhrn údajů o přípravku: Macugen [online]. Praha: Státní ústav pro kontrolu léčiv, © 2012 [cit. 2019-17-06]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/>
17. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Souhrn údajů o přípravku: Lucentis [online]. Praha: Státní ústav pro kontrolu léčiv, © 2012 [cit. 2019-17-06]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/>
18. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Souhrn údajů o přípravku: Eylea [online]. Praha: Státní ústav pro kontrolu léčiv, © 2012 [cit. 2019-18-06]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/>
19. STUDNIČKA, J. Indikace Avastinu v oftalmologii. *Česká a slovenská oftalmologie*. 2010, 66 (5), 229-233.
20. MLADÁ, Jana, KOTULKOVÁ, Martina. Farmakoterapie u věkem podmíněné degenerace makuly. *Farmakoterapeutické informace: Měsíčník pro lékaře a farmaceuty*. 2008, 4, 1 – 4.
21. STEPANOV, Alexandr, STUDNIČKA, Jan. Použití anti-vegf léků v oftalmologii. *Klinická farmakologie a farmacie*. 2019, 33 (1), 19-24.
22. ERNEST, J., HEJSEL, L., BENEŠOVÁ, L., REMONT, L., NĚMEC, P. Kombinovaná léčba vlhké formy VPMD (fotodynamická terapie a intravitreálně podávaný ranibizumab). *Česká a slovenská oftalmologie*. 2010, 66 (3), 119-126.
23. ŘÍHOVÁ, Martina. *Současná léčba věkem podmíněné makulární degenerace*. Brno. 2010. Bakalářská práce. Masarykova Univerzita v Brně. Lékařská fakulta. Katedra optometrie a ortoptiky.
24. Avilut ®. Avilut.cz. Herbacos Recordati s.r.o. [online]. Praha. ©2019. [cit. 20.6.2019]. Dostupné z <https://www.avilut.cz/produkty/>

25. Ocutein Brilliant Lutein. Zlekarny.cz. Swiss pharmaceutical investment [online]. ©2012 [cit 20.6.2019]. Dostupné z: <https://www.zlekarny.cz/produkt.php/454-ocutein-brillant-lutein-25mg-da-vinci-30tob>
26. KOSS, Michael Janusz, KURZ, Peter, TSOBANELIS, Theoharis, LEHMACHER, Walter, FASSBENDER, Cordula, KINGEL, Reinhardt, KOCH, Frank H.J. Prospective, randomized, controlled clinical study evaluating the efficacy of Rheopheresis for dry aged-related macular degeneration. *Grafe's archive for clinical and experimental ophthalmology*. 2009, 247 (10), 1297-1306.
27. ROSSI, Marco, PUCCINI, Rodolfo, ROMAGNOLI, Maria Chiara, MARIA, Cinza di, MATTEI, Paola, BERNINI, Matteo, MARCONCINI, Claudio, SANTORO, Gino. Acute and subacute effect of rheopheresis on microvascular endothelial function in patients suffering from age-related macular degeneration. *Therapeutic apheresis and dialysis*. 2009, 13 (6), 540-548.
28. RENCOVÁ, E., BLÁHA, M., BLAŽEK, M., BLÁHA, V., STUDNIČKA, J., DUSOVÁ, J., SOLICHOVÁ, D., KYPRIANOU, G., LANGROVÁ, H. Možnost ovlivnění suché formy věkem podmíněné makulární degenerace hemorheoferézou. *Česká a slovenská oftalmologie*. 2009, 65 (2), 43-48.
29. PULIDO, Jose S., SANDERS, Donald, KLINGEL, Reinhard. Rheopheresis for age-related macular degeneration: Clinical results and putative mechanism of action. *Canadian journal of ophthalmology*. 2005, 40 (3), 332-340.
30. ERNEST, J. Nové trendy v léčbě VPMD. *Česká a slovenská oftalmologie*. 2010, 66 (3), 131-132.