

FARMAKOTERAPIE DIABETICKÉ RETINOPATIE – ZBOŽNÉ PŘÁNÍ, NEBO REALITA?

doc. MUDr. Tomáš Sosna, CSc.

Oční ambulance, Centrum diabetologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

Oční oddělení, Fakultní Thomayerova nemocnice, Praha

Diabetická retinopatie (DR) je jednou z nejčastějších příčin poklesu zrakové ostrosti ve vyspělých zemích. Je známo, že její zvládnutí je založeno především na prevenci, která spočívá v optimální kompenzaci diabetu, ale i dalších rizikových faktorů. Laserová léčba, jakkoliv je „evidence based medicine“, je postupem ve své podstatě empirickým a destruktivním a principy léčebných účinků jsou stále ve sférách předpokladů i dohadů. Farmakoterapie DR se naproti tomu snaží vycházet z podrobně známých faktů patofyziologie a histopatologie tohoto onemocnění a cíleně působit na tyto procesy. Článek se zabývá jednotlivými skupinami léků a jejich účinky na diabetickou retinopatii. Klíčová slova: diabetická retinopatie, patofyziologie, farmakoterapie.

PHARMACOTHERAPY OF DIABETIC RETINOPATHY – IDLE WISHES OR REALITY?

Diabetic retinopathy (DR) is one of the most frequent causes of decrease of vision in developed countries. It is known that the most important is prevention that lays on optimal control of diabetes, but also other risk factors. Laser therapy, in spite of being „evidence based“, is a strategy essentially empiric and destructive and principles of therapy effects are not well understood. Pharmacotherapy of DR tries to be based on well known facts in pathophysiology and histopathology of the disease and to influence the process selectively. The article discusses individual groups of medications and their influence of diabetic retinopathy.

Key words: diabetic retinopathy, pathophysiology, pharmacotherapy.

Interní Med. 2008; 10(11): 511–516

Úvod

Pro pochopení možných farmakoterapeutických přístupů k léčbě diabetické retinopatie (DR) je bezpodmínečně nutné se podrobněji seznámit s příčinami vzniku této mikroangiopatie. Ačkoliv se DR studuje již mnoho desítek roků, zůstává biochemický a molekulární mechanismus jejího vzniku nejistý. Patogenetickým podkladem DR je totiž množství známých, ale velmi pravděpodobně i dosud zcela neznámých mechanismů. Etiopatogeneticky se diabetes mellitus (DM) 1. a 2. typu zřetelně liší. Přesto je zřejmé, že oba typy musí mít společný faktor, který je zodpovědný za vznik a rozvoj DR. Tím společným a zároveň nepochybným patologickým agens DR je kolísání hladiny cukru, především však **hyperglykemie**.

Vliv hyperglykemie na cévní endotel

Zvýšení koncentrace hexózy v krvi diabetika podporuje biochemickou teorii o hyperglykemii jako základním článku vzniku DR. Biochemické hypotézy již dlouho hovoří o polyolové – sorbitolové cestě. Teorií **sorbitolové akumulace**, resp. **přetížení (sorbitol overload)** se vysvětluje hyperosmotický efekt na čočce diabetika. Příčinou tohoto stavu je hyperglykemie vedoucí k bobtnání a následnému hromadění sorbitolu a fruktózy v čočce. Škodlivý účinek hyperglykemie je charakteristický pro tkáň, v níž není vstup glukózy závislý na inzulínu. Tyto tkáně nejsou schopny tzv. down-regulace, tedy transportu glukózy při zvýšené koncentraci krevního cukru extracelulárně. Teorie **sorbitolové akumulace** je založena na předpokla-

du, že glukóza se při hyperglykemii metabolizuje na sorbitol aldózo-reduktázovým (AR) enzymatickým mechanismem. Některé práce dokládají přítomnost AR enzymů především v pericytech sítnicových kapilár a v buňkách retinálního pigmentového epitelu (RPE). Tato teorie vysvětluje časný a izolovaný zánik pericytů sítnicových kapilár. Buněčná membrána je pro sorbitol prakticky neprostupná, což vede k jeho tkáňové akumulaci. Vytvoření dostatečného osmotického gradientu, který by primárně poškodil endotelové buňky sítnicových kapilár, je ale jen málo pravděpodobné.

Nepochybný vliv na vznik chronických komplikací u diabetiků mají pokročilé produkty **neenzymatické glykace**. Excesivní hromadění pokročilých produktů glykace (**AGE** – advanced glycation endproducts) přispívá také k mikrovaskulárním změnám sítnicových cév, mění jejich rigiditu a poškozuje pojivovou tkáň. In vitro byla prokázána jejich toxicita na pericyty i mitogenní působení na endotelové buňky.

Oxidační stres, který provází hyperglykemii, má za následek nerovnováhu mezi volnými radikály a buněčným antioxidačním obranným mechanismem. Vznikající pseudohypoxie může porušit buněčnou membránu denaturací proteinů, poškozením DNA a přeměnou glukózy na toxický peroxid a oxoaldehyd (11).

Další zajímavá hypotéza se týká pericytů, které jsou na rozdíl od buněk endotelu zvláště citlivé na nedostatek glukózy. Takzvané paradoxní **glukózové hladovění (starvation)** velmi pravděpodobně vede k jejich **apoptóze**. Tento zdánlivě nelogický jev je právě způsoben dlouhodobou hyperglykemií vedoucí

ke změně imunoreaktivity **glukózového transportéru 1 (GLUT 1)**. Jeho porušená funkce v pericytech tak způsobí sekundárně snížený přestup glukózy do buňky. Apoptóza následkem dlouhodobé hyperglykemie je však také zjištěna u endotelových buněk.

Diacylglycerol (DG) spolu s Ca^{2+} a dalšími látkami tvoří komplex aktivující **proteinkinázu C (PKC)**. Navíc je DG prekurzorem při syntéze **prostaglandinů**. Enzymová aktivita PKC a DG je zřetelně vyšší u diabetiků. Je zjištěno, že PKC významně ovlivňuje nejenom cévní permeabilitu, ale i kontraktilitu mezangálních buněk (zřejmě opět specifickým působením na pericyty), krevní průtok i angiogenezi. Působí také na intracelulární adhezivní molekuly a cytokiny jako **transforming growth factor – β (transformační růstový faktor – β)**. **Vascular endothelial growth factor (cévní endotelový růstový faktor – VEGF)** je aktivován také PKC u těžké hypoxie, která je průvodním jevem pokročilejších forem DR.

Hemorheologické změny

Dlouhodobá hyperglykemie vede různými mechanismy k poruše mikrocirkulace. Ta je sledována kapilární hyperpermeabilitou. Hyperglykemie zvyšuje krevní viskozitu a mění koncentraci plazmatických proteinů. Současně se zvyšuje trombocytární agregace. Změny rigidity a flexibility erytrocytů vedou k mikrotraumatizaci endotelových buněk kapilár, při které se zvyšuje množství uvolněného von Willebrandova faktoru, který má přímý agregační vliv. Mechanické poškození je zřejmě výraznější také díky zrychlenému průtoku krve kapilárami, který provází hyperglykemii.

Současně ale výrazně klesá oxygenace. Negativní vliv na vznik DR má i snížení schopnosti přenosu kyslíku erytrocyty u diabetiků.

Rovněž **leukocyty** hrají důležitou roli v patogenezi DR. Velikost leukocytů téměř dosahuje průměru kapilár. Díky své pozoruhodné schopnosti deformace jimi ale u zdravého jedince bez problému procházejí. U diabetiků se však zvyšuje jejich adherence k endotelu, a mohou tak uvolňovat **proteolytické enzymy**. Zároveň s narůstající průtokovou rezistencí se uvolňují i kyslíkové radikály. Tyto změny také mohou mít za následek kapilární okluzi. Na zvýšenou adhezivitu má zřejmě také vliv **Golgiho glykosylovaný enzym**.

Hemodynamické změny

V počátcích nekontrolovaného diabetu dochází ke změnám průtoku krve kapilárami. Například experimentálně vyvolaná glykemie kolem 25 mmol/l její signifikantně zvyšuje. Některé práce za použití LDV (Laser Doppler Velocimetry) označují jako kritickou hladinu již 17 mmol/l. Podobný, i když méně významný jev je však zaznamenán i při hypoglykemii. Změny průtoku bezprostředně snižují vaskulární reaktivitu. Na zvířatech bylo prokázáno, že i tyto změny poškozuji endotel cév. Jistě se na tomto poškození podílí mechanicky, změnou své rigidity i krevní elementy. Jak již bylo řečeno, předpokládá se mikrotraumatizace endotelu kapilár. Paradoxně se tak při vyšším průtoku krve kapilárami mění obvyklé laminární proudění na turbulentní.

Ve chvíli, kdy se diabetická retinopatie vyvinula, snižuje se průtok krve ve střední periférii sítnice. Je to ochranný mechanismus, jímž se zachová normální průtok ve funkčně důležitější centrální oblasti. Teprve následkem dalšího poklesu průtoku krve sítnicí a vznikem rozsáhlejších ischemických oblastí je poškozena perifoveolární oblast, v níž dramaticky klesá průtok krve.

Retinální pigmentový epitel sítnice

V patogenezi vzniku DR hraje velmi významnou roli retinální pigmentový epitel (RPE). U diabetika dochází k nárůstu koncentrace sorbitolu v RPE a tím k primárním změnám osmotického gradientu a Na⁺-K⁺-ATP aktivity. Tímto mechanismem se vysvětluje především porucha metabolismu buněk nervové tkáně, ganglionární i nukleární vrstvy sítnice. Larson s Paulsonem roce 1962 publikovali práci, ve které prokázali, že hyperglykemie u diabetiků vede k poklesu nitrooční tenze. Podobný jev byl pozorován i u hypoglykemie. (*Noční hypoglykemie zřejmě na podobném principu vedou u proliferativní DR ke vzniku akutního hemoftalmu.*) Tato relativní hypotenze může morfologicky i funkčně měnit strukturu RPE. Hovoří se o **vchlípení plazmatické membrány (infolding)** na bazální ploše RPE buněk, přiléhajících

k choriokapiláris. Funkční alterace RPE může být jednou z příčin zhroucení zevní, ale i vnitřní hemato- okulární bariéry. Abnormální transport přes porušený RPE umožňuje tak některým proliferacním faktorům snadno pronikat do sklivce a zvyšovat proliferacní potenciál oka. Perfuzní tlak sítnicových cév definujeme rozdílem mezi intravaskulárním a intraokulárním tlakem. Snížení intraokulární tenze vede k relativnímu zvýšení perfuzního tlaku, k progresi venózní dilatace a později ke zhroucení autoregulačních systémů. Relativní nárůst perfuzního tlaku také vede k výraznější exsudaci a zeslabení stěn kapilár a spolupůsobí při vzniku mikroaneurysmat, časných známek DR. Tento mechanismus by také konečně i vysvětloval vyšší zánik fragilnějších pericytů v sítnici, než jaký je v ostatních orgánech s výjimkou srdce, kde jsou též rozdílné perfuzní tlaky.

Dynamika patogenetických změn

Dlouhodobá hyperglykemie tedy vede k dalším mikrocirkulačním změnám. Projevují se **kapilární dilatací a kapilární hyperpermeabilitou, vaskulární okluzí a konečně formací novotvořených cév**, tedy **proliferací** (4).

Kapilární dilatace a kapilární hyperpermeabilita

Kapilární dilatace je prvou klinicky významnou, časnou manifestací DR. Je dobře patrna při fluorescenční angiografii dokonce i v době, kdy ještě nejsou jasné histoanatomické změny na endotelových buňkách a bazální membráně.

Pokračující proces se projevuje na kapilárách vymizením pericytů. Rozvolňuje se kontakt mezi buňkami endotelu a pericyty, které přestanou ovlivňovat průtok krve v kapilárách a tím dochází i k postupné involuci cévního řečiště.

Kapilární hyperpermeabilita je další změnou, která vzniká patrně následkem změn předchozích. Jedná se o histoanatomické změny bazální membrány kapilár. Následná extravazace – prosakování séra vede ke vzniku edému sítnice a k jejímu závažnému funkčnímu poškození.

Vaskulární okluze

Dalším projevem poškození sítnice u diabetika je **vaskulární okluze**. Ani příčina tohoto procesu není úplně vysvětlena. Předpokládá se, že podstatou jevu je aktivní hemostáza a zvýšená agregace trombocytů v krvi diabetických pacientů s retinopatií. Vliv leukocytů na kapilární okluzi byl již popsán. Tvorba mikrotrombů je usnadněna změnou fibrinolytické a antitrombotické aktivity poškozených buněk endotelu. Podílí se na tom i zrychlený průtok krve a zvýšená krevní viskozita a další hemorheologické změny (zvýšená koncentrace fibrinogenu, změny plazmatických

proteinů apod.). Tyto abnormality byly prokázány jak in vivo, tak in vitro. Přímý vliv na kapilární okluzi mají zřejmě i lipoproteiny nízké denzity, inzulin, histamin a uvolněné katecholaminy v průběhu reaktivních hyperglykemií. Okluzivní procesy již přímo vedou ke vzniku ischemických oblastí v sítnici a k následné hypoxii až úplné anoxii přilehlých tkání.

Formace novotvořených cév

Poslední z triády diabetických sítnicových abnormalit je **formace novotvořených cév**.

Opět to není specifický projev DR. Formaci novotvořených cév najdeme na sítnici u pacientů s venózní okluzí, u vaskulitid, ale i u srpkovité anémie. U všech těchto případů je primární změnou, předcházející vznik novotvořených cév, arteriolární a kapilární okluze.

Za jeden z hlavních patofyziologických podkladů tvorby neovaskularizací je považována hypoxie. Prvním krokem směřujícím k tvorbě novotvořených cév je rozpad extracelulární matrix. Příčinou tohoto rozpadu je sekrece proteoglykanů, hypoxií poškozenými endotelovými buňkami. Po ní následuje buněčná migrace a proliferace. Konečnou fází je formace cévního lumina (1).

Endokrinní a růstové faktory mohou hrát významnou roli v patogenezi proliferativní formy diabetické retinopatie. K nejvýznamnějším patří růstový hormon (GH). Hladiny růstových hormonů jsou u diabetiků zvýšené. GH působí prostřednictvím insulin (like) growth faktoru-1, (IGF-1). IGF-1 je produkován především endotelovými buňkami a jeho hladiny u inzulin dependentních pacientů jsou obecně nízké. Hladina tohoto hormonu se významně zvyšuje u progresivních forem DR, ale také při náhlé kompenzaci dlouhodobě dekompenzovaného diabetu. Jeho zvýšenou koncentraci nacházíme ve sklivci u diabetiků s proliferativní DR (2, 4).

Podle experimentálních studií i podle toho, jaké jsou hladiny IGF-1 po laserové panretinální fotokoagulaci sítnice (PRFK), se předpokládá, že IGF-1 je vytvářen nejenom buňkami endotelu a pericyty, ale i retinálním pigmentovým epitelem (RPE) sítnice.

Někteří autoři tvrdí, že IGF nemá přímý vliv na DR. Jeho působení závisí totiž na IGF-BP (binding protein), který je produkován v játrech. Vylučování IGF-BP je přímo úměrné přísunu potravy. U pacientů s bulimií vidáme výraznou progresi DR (6).

Již od roku 1948 je předpokládána existence angiogenních faktorů, které umožňují růst novotvořených cév. Jejich existence byla potvrzena v roce 1956. Tyto faktory jsou za fyziologických podmínek v rovnováze s antagonisticky působícími, inhibičními faktory.

Mezi dalšími proliferacními faktory je vascular endothelial growth factor – **VEGF**, velmi úzce spjatý s vazoobliterující hypoxickou sítnicí s **PKC** a **AGE** (6, 11).

Basic FGF (fibroblast growth factor) je produkován endotelovými buňkami a při jejich zániku se uvolňuje a ukládá do extracelulární matrice.

Poškozený RPE podporuje také specifickým způsobem proliferaci (RDGF, retina derived growth factor). Do tohoto procesu současně vstupuje i mitogenní efekt růstového hormonu, který je opět zprostředkován IGF I.

Dalšími růstovými faktory, které mohou výrazně ovlivnit proliferaci, jsou basic a acidic fibroblast growth factor (bFGF, aFGF), dále platelet derived growth factor (PDGF) a transforming growth factor β (TGF β).

Je známa existence angiogenezi inhibujících faktorů (somatostatin, oktreotid, polypeptid hypotalamu), které inhibují uvolňování GH. Hladina růstového faktoru zřejmě přímo ovlivňuje průběh DR u dětí a dospívajících.

Jak již bylo řečeno, u zdravého jedince se předpokládá rovnováha mezi angiogenezi stimulujícími a inhibujícími faktory. Tyto inhibující faktory jsou také obsaženy v endotelových buňkách, v pigmentovém epitelu sítnice a pravděpodobně i v pericytech.

Při poruše této rovnováhy, následkem poškození endotelu či RPE, cévy mohou proliferovat. Formování novotvořených cév je zcela specifická, izolovaná vlastnost sítnice, která nemá obdobu v jiných orgánech.

Léčebné možnosti DR, farmakoterapie

Ze studie DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) je známo, že u 10% dobře kompenzovaných diabetiků se vyvine DR, zatímco u špatně kompenzovaných diabetiků se diabetická retinopatie nerozvíjí až ve 40% případů. Zvládnutí DR je i přes tato fakta založeno především na její prevenci, te-

dy optimální kompenzací diabetu, ale i dalších rizikových faktorů. Možnosti vlastní léčby jsou zatím omezeny na pokročilejší stadia tohoto onemocnění. Pokročilou formu neproliferativní DR, počínající formy proliferativní DR a klinicky významný makulární edém lze stabilizovat laserovou léčbou. Pokročilá stadia proliferativní DR a hemoftalmus pak chirurgickou, pars plana vitrektomií. Laserová léčba je v podstatě empirickou, destruktivní metodou a její léčebné principy, ale i účinky jsou stále ve sférách předpokladů i dohadů (12).

Kromě kompenzace diabetu je také důležité působení na další dva velmi podstatné rizikové faktory DR, a těmi jsou konkomitující onemocnění: **hypertenze** a **dyslipoproteinémie**. Hypertenze se vyskytuje u 20–60% diabetiků v závislosti na věku a typu diabetu a velmi podobně je tomu u dyslipoproteinémie (30–60%) (9). Otázkou zůstává, zda jednotlivé skupiny léků používaných k jejich léčbě mohou mít i specifický vliv na průběh DR. V posledních letech probíhají rozsáhlé studie se zaměřením na tuto problematiku.

Antihypertenziva

Captopril byl jako inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu použit v prospektivní randomizované studii již v roce 1990. Při úpravě TK byl prokázán i pozitivní efekt na hematookulární bariéru. Nyní končící studie DIRECT (Diabetic REtinopathy Candesartan Trial) s **candesartanem** (která navazuje na studii EUCLID – EUrodiab Controlled trial of Lisinopril in Insulin dependent Diabetes s **lisinopilem**) redukuje incidenci retinopatie u normotenzních diabetiků 1. typu až o 35%. Nemá přímý vliv na progresi retinopatie u diabetiků 1. typu. U 2. typu redukuje progresi retinopatie o 13%. Regrese stávající DR byla zaznamenána ve 35%. Ve všech větvích studie

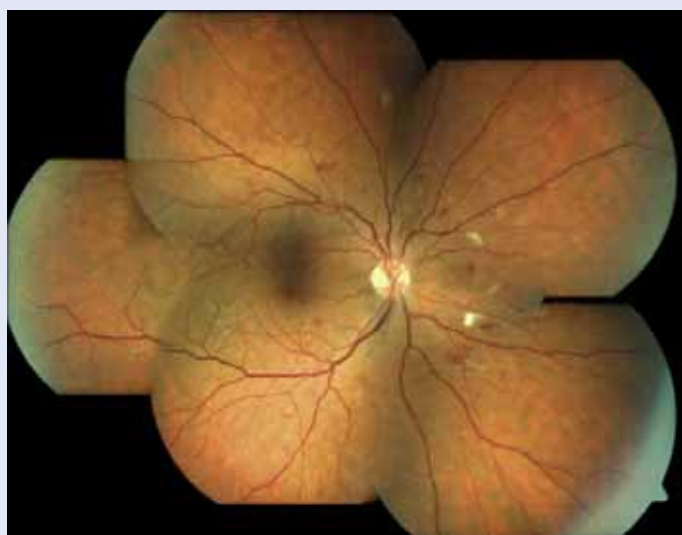
je patrný příznivý vliv candesartanu na diabetickou retinopatii v porovnání s placebem. Je tedy nasnadě, že léčba candesartanem by byla vhodnou alternativou u nemocných diabetem s DR a hypertenzí (obrázek 1).

Hypolipemika

Z některých minulých studií je zřejmá souvztáhnost mezi diabetickou retinopatií a vyššími plazmatickými koncentracemi cholesterolu či triacylglycerolů. Některé studie se statiny, inhibitory HMG-CoA-reduktázy, riziko retinopatie nesnižovaly, avšak objevily se zprávy o možném příznivém účinku agonistů α receptorů aktivovaných peroxizomovými proliferátory (PPAR) (4). V tomto směru vychází jako pozoruhodná studie FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes).

Fenofibrát je účinné hypolipidemikum, působící agonisticky na PPAR- α -receptorech, které jsou rozhodujícím bodem regulace transkripce během metabolismu lipidů, ale i zánětlivé reakce. Již interim rozborů poukazovaly na zajímavý vliv fenofibrátu na sníženou potřebu laserové terapie u makulárního edému diabetiků 2. typu. Závěrečné analýzy ukázaly, že největší prospěch z léčby fenofibrátem měli nemocní s typickou diabetickou dyslipidemií. V nejnovějším sdělení, zaměřeném především na oční komplikace diabetu, je téma rozebráno podrobně, včetně specifické oftalmologicky zaměřené substudie, do níž bylo zařazeno k hodnocení 1012 nemocných. A právě tato studie prokázala protektivní účinky fenofibrátu na rozvoj diabetické retinopatie. U pacientů léčených fenofibrátem došlo k výraznému snížení potřeby **prvé** laserové terapie pro diabetickou makulopatii o 31% ($p = 0,002$), pro proliferativní formu diabetické retinopatie o 30% ($p = 0,015$) a celkově o 31% ($p = 0,0002$). Laser per se o 37% ($p = 0,0002$), pro makulopatii

Obrázek 1. Středně pokročilá forma neproliferativní DR s hypertenzí a angiosklerózou



Obrázek 2. Těžká forma diabetické makulopatie s rozsáhlými lipoproteinovými ložisky



o 36 % ($p = 0,003$), pro proliferativní retinopatii celkově o 38 % ($p = 0,009$) a dokonce o 49 % ($p = 0,0003$) u pacientů, kteří na počátku studie neměli známky DR! Celkově byla progresse DR zpomalena v 79 % případů. Zajímavé je, že nebyla prokázána žádná souvislost mezi ovlivněním lipidogramu a ovlivněním retinopatie. Vzhledem k tomu, že zatím není zcela jasný mechanismus účinku fenofibrátu na DR, je obtížné i stanovit indikace k jeho použití. Z hlediska medicíny založené na důkazech bychom jej zřejmě mohli podávat i preventivně. Z hlediska racionality ale považují za vhodné jeho podávání i všech pacientů, kde jsou známky diabetické makulopatie, tedy tvrdá lipoproteinová ložiska i tam, kde je normální lipidogram (obrázek 2). Na druhé straně u diabetiků s dyslipidemií reagující na fenofibrát by léčba mohla přinést snížení jejího rizika i v případě, že nemají DR. Jisté je jeho podávání účelnější než obecně vžitá předepisování některých následujících přípravků.

Venotonika, venofarmaka

Jedním z prvních používaných a dosud velmi oblíbených léků v léčbě DR je **calcii dobessilas** (Danium, Dobica, Doxium, Dexium). Kalcium dobessilat má předpokládaný vliv na protokolagen bazální membrány. Je prokázáno i jeho působení na viskozitu krve, rigiditu a agregabilitu erytrocytů a destiček. Je považován za inhibitor PAF (Platelet Activating Factor). Od roku 1971 se objevilo více než šedesát prací dokazujících jeho účinnost při léčbě DR, většinou ale v malých, někdy i dvojitých slepých a randomizovaných studiích s kratším trváním, které však přesvědčivě nevypovídají o jeho klinickém významu.

V letech 1996 až 2005 proběhla multicentrická, randomizovaná, dvojitě slepá, placebem kontrovaná studie s názvem CALDIRET, jejímž cílem bylo prokázat schopnost kalcium dobessilátu prodloužit interval mezi diagnózou počínající neproliferativní formy DR a středně pokročilé neproliferativní formy DR a zjištěním klinicky významného makulárního edému (CSME), tedy edému definovanému k laserové terapii. Zároveň tato studie zhodnotila poměr rizika k užitečnosti při dlouhodobém podávání tohoto preparátu. Studie měla přesně daná kritéria pro zařazení diabetika, včetně typu (DM 2. typ) a maximální hladiny glykovaného hemoglobinu. DR na sítnici byla hodnocena ze standardních stereofotografií sedmi polí, které byly slepě posuzovány v „Retinopathy Grading Center“. Studie **neprokázala** účinnost tohoto léku na diabetickou retinopatii s malou výjimkou, kdy jen mírně pozitivní efekt byl zaznamenán u hůře kompenzovaných starších diabetiků.

Poměrně oblíbeným lékem, všestranně využívaným oftalmologem, je **escinum** (Aescin Polfa, Reparil), který je používán v terapii edémů, a **rutosidum** (Ascorutin) s kombinovaným antiedé-

matózním a mírným venoprotektivním účinkem. Neexistuje však žádná relevantní studie o jejich účinku v léčbě DR.

Antiagregancia, antikoagulancia

Používání malých dávek **acidum acetylosalicylicum**, jehož antiagregační vliv je dostatečně znám, se v rozsáhlé studii ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) samostatně a v kombinaci s dipyridamolem ve studii DAMAD (Dipyridamol Aspirin Microangiopathy of Diabetes Study) ukázalo jako zcela neúčinné v prevenci vzniku a progresse diabetické retinopatie.

Dalším používaným antiagregačním lékem je **ticlopidinii hydrochloridum** (Ticlid). Lék zkoušený v rozsáhlé studii TIMAD (Ticlopidin Microangiopathy of Diabetes Study) měl příznivé účinky na některé počínající formy DR ve skupině inzulínopenických diabetiků. Jeho zásadní nevýhodou je však nutnost velmi pečlivého monitorování krevního obrazu vzhledem k riziku neutropenie. Proto bylo v praxi od jeho podávání v indikaci léčby neproliferativní DR upuštěno.

Hemorheologika, vazodilatancia

Prostacykliny byly v klinické studii použity jen jednou, ale bez efektu. Jejich použití známé v kombinaci s aspirinem v experimentu na zvířatech přineslo zjištění, že může mít vliv na vazodilataci kapilár sítnice.

Oblíbený je u nás **sulfatovaný glykosaminoglykan** s poměrně dobrým antikoagulačním účinkem, který snižuje viskozitu plazmy, zlepšuje reologické vlastnosti krve a má slabou lipolitickou aktivitu – **sulodexidum** (Vessel due F). Od plánované multicentrické, randomizované, dvojitě slepé studie s názvem **DRESS** však bylo upuštěno, takže důkazy o jeho příznivém vlivu na DR chybí. Podobně v USA oblíbený a používaný **cyklospasmol** (Cykladelate) nepřinesl ve studiích žádné výsledky.

Klasická vazodilatancia jsou poměrně s oblibou používána jako adjuvantní léčba. Existují ojedinělé otevřené volné studie, ale i menší randomizované a dvojitě zaslepené studie s užíváním **naftydrofurilu**, **praxilenu**, **DH – ergotoxinu**, **kofeinu**, **pentoxifillinu** při DR, jejichž výsledky jsou ale nepřesvědčivé.

Hemostatika, hemostyptika, resorbencia

Používání **etamsylatu** (Dicynone), **acidum aminomethylbenzoicum** (Pamba, Gumbix) a dalších hemostatik při krvácení na sítnici a do sklivce nebo resorbencí ve formě **trolaminu** či **jodidů** při dlouhotrvajícím hemoftalmu je spíše známkou zoufalého pokusu dělat cokoli, jen ne opravdovou, kauzální terapii.

Antioxidanty, scavengery

Bez efektu na průběh DR byly v klinické praxi použity i vysoké dávky **α -tocoferoli acetat** (vitaminu E), a to až 600 mg denně. Tak vysoké dávky se ukázaly jako neúčinné, a dokonce škodlivé. V současné době nabývá mezi lékaři velké obliby extrakt Ginkgo biloba. Lék obsahující **flavonoidové glykosidy a terpenické laktony** má i vazodilatační a mírné antiagregační účinky, především vlivem na PAF. V experimentálních pracích pouze na modelech zvířat je patrný protektivní vliv těchto látek na buňky endotelu, nicméně klinické studie s tímto preparátem se vztahem k DR neexistují.

Hormony

Poměrně dlouho je věnována pozornost vlivu růstových hormonů na DR. (V roce 1953 byla popsána regrese proliferativní diabetické retinopatie po postpartuální nekróze hypofýzy. V krátkém období byla pak hypofýzektomie a implantace ytriového zářiče léčebnou metodou u pacientů s proliferativní DR.) Použití **IGF 1** (iPLEX) jako remedia při poruchách růstu vede u diabetiků sice ke snížení hladiny glykosylovaného hemoglobinu, ale i k výrazné akceleraci DR.

Možnostem léčby DR pomocí inhibitorů těchto hormonů je v posledním desetiletí věnována značná pozornost.

Byla ukončena studie s **octeotidem** (Sandostatin LAR), syntetickým analogem somatostatinu. V současné době již její hodnocení skončilo a je jasné, že očekávání nesplnila.

Optimismus budící jsou studie zabývající se vlivem **intravitreálního** podávání **ranibizumabu** (Lucentis), **pegaptanibu** (Macugen) a **bevacizumabu** (Avastin), které jsou monoklonálními protilátkami proti vaskulárnímu endotelovému růstovému faktoru – VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor). Většina těchto látek je ve stadiu klinických zkoušek a na odpovědi, jak často a především jak dlouho lze tyto látky bez dalších rizik intravitreálně aplikovat, si budeme muset ještě nějaký čas počkat.

Mecamylamin hydrochlorid (oční kapky) je preparát vytvořený pro oftalmologickou praxi na bázi antihypertenziva (Inversan), který indukuje vazodilataci a redukuje systémovou cévní rezistenci, a tím i ovlivňuje krevní tlak. Jako generikum je znám a používán více než 50 roků. Jedná se o neselektivního antagonistu nikotin acetylcholin receptorů (nAChR). Studie in vitro na zvířecích modelech demonstrovaly jeho anti-angiogenický účinek, stejně jako jeho vliv na VEGF. Zároveň ovlivňuje i endoteliální proliferaci. V experimentu má shodné účinky s pegaptanibem.

Poměrně rozšířené je také použití intravitreálních steroidů **triamcinoloni acetonidum** (Kenalog, Triam) při léčbě DR. Aplikace intravitreálních steroidů však

s sebou přináší i rizika komplikací, jako je glaukom, katarakta, ale i endoftalmitida. Bohužel žádnou z těchto terapií nelze považovat za kauzální (8).

Inhibitory aldozo-reduktázy

Klinické i experimentální výzkumy poukazují již dlouhou dobu na možnost použití těchto látek (např. Polnarestatu) při léčbě makulárního edému. Výsledky studie s Epalrestatem však nejsou stále přesvědčivé. Ve studii Sorbinil Retinopathy Trials se však pozitivní efekt **sorbinilu** na hematookulární bariéru diabetiků, s výjimkou velmi počínajících forem DR, nepotvrdil. Použití Fidarestatu v publikované studii u streptozotocinem indukovaného DM krys prokázalo jeho příznivý vliv na DR. Projevilo se to především v oblasti histopatologických změn, tedy perycitů a bazální membrány. Fidarestat zabránil tvorbě mikroaneuryzmů, která jsou považována za prvotní, klinicky prokazatelný příznak DR (8, 9).

Inhibitory a proteinkinázy

Ruboxistaurin mesylate (Arxxant) je bisindolylmaleimide, který je silným a specifickým inhibitorem beta izoformní proteinkinázy C. Ve dvojité slepé, randomizované studii PKC-Diabetic Retinopathy Study (P-DRS) s různými koncentracemi, kde byl sledován efekt a bezpečnost perorálního podávání tohoto remedia, bylo zjištěno, že sice není schopen zabránit vzniku proliferativní formy DR, ale výrazným způsobem snižuje riziko poklesu zrakové ostrosti v důsledku vzniku diabetického makulárního edému.

Jeho klinické použití zatím ale nebylo v USA povoleno, a FDA požaduje další studie.

Antidiabetika

Studuje se vliv i dalších léků na DR, například perorálních antidiabetik, **derivátů sulfonylurey**, jako je gliclazid. Je znám nepříznivý vliv rosiglitasonu na akceleraci diabetické makulopatie.

Závěr

Přes mnohé slibné výsledky studií nelze zatím žádnou z výše uvedených medikamentózních terapií

považovat za primární. Z hlediska medicíny založené na důkazech tedy nemůže a hlavně nesmí suplovat laserovou léčbu, jejíž včasné zahájení a správné provedení dle ETDRS snižuje riziko poklesu zraku a přechodu do těžkých, proliferativních forem DR. Při léčbě všech komplikací DM stále totiž platí latinské „*Durante causa durat morbus*“.

doc. MUDr. Tomáš Sosna, CSc.

Oční ambulance CD-IKEM, Oční oddělení FTN
Václavská 800, 140 00 Praha 4
e-mail: tomas.sosna@ftn.cz

Literatura

1. Adamis AP, Miller JW, Bernal MT, et al. Elevated vascular permeability factor, vascular endothelial growth factor levels in the vitreous of eyes with proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1994; 118: 445–450.
2. Barnes AJ, Kohner E M, Johnston DG, Alberti KGM. Severe retinopathy and mild carbohydrate intolerance: possible role of insulin deficiency and elevated circulating growth hormone. *Lancet* 1985; 1/8444: 1465–1468.
3. Cohen RA, Hennekens CH, Christen WG, Krolewski A, Nathan DM, Peterson MJ, LaMotte F, Manson JE. Determinants of retinopathy progression in type 1 diabetes mellitus. *Am J Med* 1999; Jul 107: 145–151.
4. Česka R. Ovlivnění diabetické retinopatie účinky fenofibrátu – studie FIELD. *Farmakoterapie* 2008; 3: 271–275.
5. Donnelly R, Iris I, Forrester JV. Protein kinase C inhibition and diabetic retinopathy: a shot in the dark at translational research. *British Journal of Ophthalmology* 2004; 88: 145–151.
6. Forrester JV, Shafiee AF, Schroder S, Knott R, McIntosh L. The role of growth factors in proliferative diabetic retinopathy. *Eye* 1993; 7: 276–287.
7. Frank RN. The aldose reductase controversy. *Diabetes* 1994; 43: 169–172.
8. Group STR. A randomised trial of sorbinil an aldose reductase inhibitor, in diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1990; 108: 1234–1244.
9. Holloy E, Pithová P, Kvapil M. Diabetes mellitus a hypertenze. *Interní Med.* 2006; 5: 219–222.
10. Chantrelau E. Evidence that upregulation of serum IGF – 1 concentration can trigger acceleration of diabetic retinopathy. *Br. J. Ophthalmol.* 1996; 82: 725–730.
11. Kador PF, Aiello LP, Porta M, Wilkinson CP. Symposium: Future therapies for diabetic microvascular disease: the eye as a model. Program and abstracts of the 63rd Scientific Sessions of the American Diabetes Association; June 13–17, 2003; New Orleans, Louisiana.
12. Ryan SJ. *Retina*, Vol. 2., 3th edition. St. Louis Mosby 2001.
13. Szabo C, Obrosova I, Hammes HP, Miyata T. Oxidative stress and downstream mechanisms in microvascular complications. Program and abstracts of the 63rd Scientific Sessions of the American Diabetes Association; June 13–17, 2003; New Orleans, Louisiana.
14. Yasuda Y, Clermont A, Takahara N, Takahashi J, King G. Characterization of retinal abnormalities in vascular targeted overexpression of PKC beta2 isoform transgenic mice. Program and abstracts of the 63rd Scientific Sessions of the American Diabetes Association; June 13–17, 2003; New Orleans, Louisiana. Abstract 879-P.



NABÍDNĚTE VÍC NEŽ JEN SLOVA,
VYUŽIJTE NOVÝ ZPŮSOB KOMUNIKACE.

KONGRESY HROU

PRONÁJEM HLASOVACÍHO ZAŘÍZENÍ*

KONTAKT:

SOLEN, s. r. o.
Ing. Karla Břečková
Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc
tel.: 582 397 457
mob.: 777 714 677
e-mail: breckova@solen.cz



- ▶ oživí Vaši powerpointovou prezentaci
- ▶ zapojí aktivně publikum do přednášky
- ▶ vhodné na konference, školení...
- ▶ 70 hlasovacích stanic s dosahem až 100 metrů
- ▶ okamžité vyhodnocení hlasování
- ▶ možnost dalšího statistického zpracování výstupů.



* Včetně kompletního technického zázemí. Bližší informace viz kontakt.