

Věkem podmíněná makulární degenerace, léčba se zaměřením na biologickou terapii

MUDr. Zora Dubská, CSc.
Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, Oční klinika 1. LF a VFN

Článek podává přehled o věkem podmíněné makulární degeneraci (VPMD), která je nejčastější příčinou závažné poruchy centrální zrakové ostrosti jednoho nebo obou očí u lidí nad 50 let.

Klíčová slova: makulární degenerace, angiogeneze, angiografie, léčba.

Age-related macular degeneration, medication with the focus on biological therapy

Age-related macular degeneration (AMD) is the leading cause of severe central visual acuity loss in 1 or both eyes in people over 50 years of age. The risk of AMD increases with age.

Key words: macular degeneration, angiogenesis, angiography, treatment.

Interní Med. 2009; 11(12): 573–578

Příčiny, formy a diagnostika VPMD

Věkem podmíněná makulární degenerace (VPMD) je nejčastější příčinou praktické slepoty v civilizovaném světě. Vyskytuje se asi u 10 % populace starší 60 let, u osob starších 75 let až u 25 % populace (1).

Místem vzniku VPMD, kde nastává porucha součinnosti buněk smyslového a pigmentového epitelu, je centrální oblast sítnice, **makula**.

Mezi **příčiny** VPMD, které nelze ovlivnit, patří kromě věku např. světlá barva očí, k rizikovým faktorům, které naopak ovlivnit lze, řadíme stravovací návyky, zvýšenou expozici světelnému záření a zvláště kouření. Vliv na vznik onemocnění má i celkový stav nemocného, výskyt hypertenze či kardiovaskulárních chorob.

Věkem podmíněná makulární degenerace se vyskytuje ve dvou formách: suché (atrofické), která tvoří 90 % VPMD, a vlhké (exsudativní), vyskytující se v 10 % VPMD.

U **suché formy** se hromadí odpadové produkty metabolismu v drúzách Bruchovy membrány (obrázek 1). Postupně odumírají buňky retinálního pigmentového epitelu (RPE), kapiláry cévnatky a zevní segmenty smyslových buněk. Konečným stadiem je tzv. geografická atrofie makuly. Zhoršování funkce oka je pomalé.

Vlhká forma VPMD je charakterizována vznikem novotvořených cév v cévnatce, chorioideálních neovaskularizací, což je provázeno výraznými klinickými příznaky, jako je deformace obrazu, rozvoj tzv. centrálního skotomu a většinou rychlé a značné snížení zrakové ostrosti (ZO) až praktická slepota. Nemocní nepoznávají své známé, nerozeznávají peníze, mají problémy s jídlem, nemohou řídit automobil.

Diagnózu VPMD stanovíme na základě kompletního oftalmologického vyšetření s důrazem na zjištění rodinné, osobní anamnézy a celkového stavu pacienta.

Stanovíme zrakovou ostrost do dálky s optimální korekcí na Snellenových optotypech nebo **ETDRS** tabuli. Standardizovaný optotyp (2) s použitím Sloanových znaků byl vyvinut v roce 1982 Ferrisem. Je nejpoužívanějším optotypem pro určování ZO v klinických studiích. Obsahuje 10 znaků (H V Z D S N C K R O) a má 3 testovací tabule (obrázek 2).

Možný rozvoj VPMD může nemocný sám zjistit pohledem na **Amslerovu mřížku**, čtveřčkovanou síť s fixačním bodem uprostřed, který fixuje nejlépe 1x týdně (2) každým okem zvlášť s brýlemi na čtení. Zachytí tak časně vznik a rozvoj deformace obrazu a skvrn, skotomů a vyhledá pomoc oftalmologa (obrázek 3).

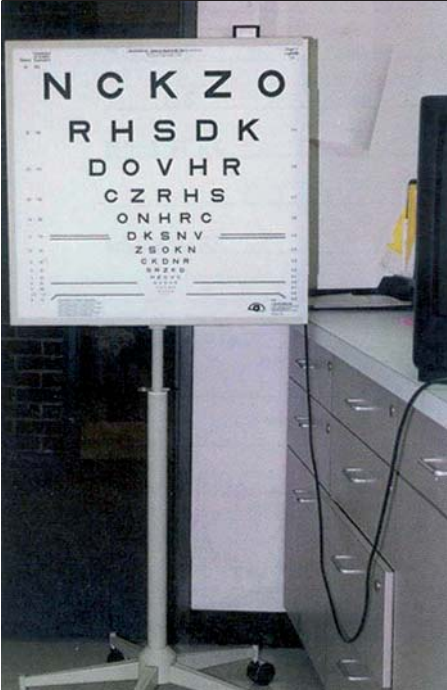
Morfologické vyšetření zahrnuje biomikroskopii předního segmentu oka pomocí šterbinové lampy a vyšetření nálezu na očním pozadí speciálními čočkami.

Fluorescenční a indocyaninová angiografie (FA a ICGA) rozliší novotvořené cévy pod

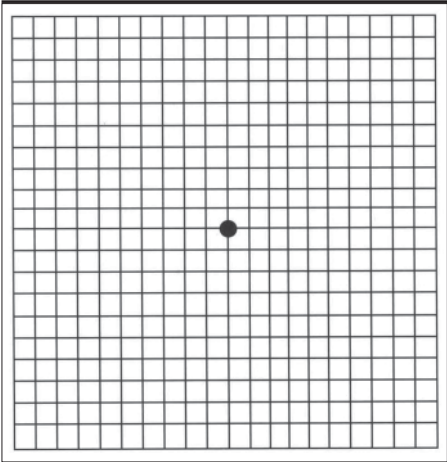
Obrázek 1. Suchá VPMD, s drúzami v makule



Obrázek 2. ETDRS optotyp



Obrázek 3. Amslerova mřížka



sítnici a eventuálně pod jejím RPE pomocí kontrastních látek podaných do kubitální žíly.

Optická koherenční tomografie (OCT)

zobrazí struktury makuly z profilu a významně přispívá k hodnocení onemocnění a průběhu léčení. Je to neinvazivní, nekontaktní, transpupilární vyšetření sítnice, které je vlastně analogií A-skenu při ultrazvukovém vyšetření, avšak místo zvuku je užíváno světlo (3).

Problematika vlhké formy VPMD

Angiogeneze

Angiogeneze je tvorba nových cév pučením a nebo štěpením již existujících cév a probíhá jako kaskáda dějů.

Prvním krokem v tomto komplexu je rozšíření a zvýšená propustnost původních cév. Následná degradace extracelulární matrix usnadňuje migraci a proliferaci endoteliálních buněk. Po proliferaci se endoteliální buňky vzájemně spojí a vytvoří lumen, které se stává novou kapilárou. Cévy následně vyzárají a vytvářejí stabilní cévní řečiště. Úspěšné absolvování této kaskády je výsledkem souhry angiogenních faktorů.

Mezi početné identifikované aktivátory angiogeneze patří především vaskulární endoteliální růstový faktor, VEGF (vascular endothelial growth factor), na který se zaměřila většina posledních výzkumů (4). Za fyziologických okolností je VEGF základním faktorem, který umožňuje reprodukci cév choriokapiláris a udržení adekvátního cévního průtoku pro dostatečný přísun kyslíku a živin. Dále udržuje fenestrace choriokapilárních cév. Bylo prokázáno, že VEGF má také roli neuroprotektivní. Je důležitý při rozvoji patologické neovaskularizace jak v oku, tak kdekoli v těle, kde tento faktor zvyšuje cévní propustnost. VEGF se nachází ve všech typech neovaskulárních membrán.

Tvorba VEGF se zvyšuje v buňkách RPE v časných stadiích VPMD. Předpokládáme jeho úlohu při zahájení neovaskularizace. VEGF je homodimerický glykoprotein s proti sobě postavenými monomery. Dosud je známo jeho 6 podtypů: VEGF A, B, C, D, E a PlGF (placenta growth factor).

Molekula VEGF-A hraje zásadní roli v patofyziologii vzniku a rozvoje neovaskulárních membrán a zvýšené cévní permeability. Přesná příčina, která tento proces spustí, však dosud není známa. Rizikové faktory zvyšující uvolňování VEGF A jsou snížení průtoku choriokapiláris a z toho plynoucí tkáňová hypoxie, akumulace produktů metabolismu lipidů, oxidační stres, porušení Bruchovy membrány a zvýšení koncent-

race mediátorů (TNF-alfa, TGF-alfa) a prozánětlivých faktorů souvisejících s přítomností drúz. U člověka se vyskytuje v několika izoformách: VEGF 121, VEGF 145, VEGF 165, VEGF 189, VEGF 206. Nejčastější izoformy vyskytující se v lidském oku jsou VEGF 121 a VEGF 165. Isoforma 165 je zodpovědná za patologickou vaskularizaci v oku, izoforma 121 je důležitá pro fyziologickou obnovu cévního systému (2).

Chorioideální neovaskulární membrána (CNV)

Základní patofyziologickou jednotkou vlhké formy VPMD je chorioideální neovaskulární membrána. CNV je definována jako růst chorioideálních novotvořených cév skrze Bruchovu membránu do pigmentového epitelu sítnice (RPE) a neuroretiny. Základním vaskulárním faktorem, který se na jejím růstu podílí, je VEGF produkovaný buňkami RPE a sloužící k fyziologické obnově choriokapiláris. Vlivem hypoxie ve stáří nastává jeho nadprodukce, která vede k přílišné proliferaci chorioideálních cév, a tím vzniká CNV.

Složitým procesem se aktivuje celá kaskáda enzymatických procesů, které rozvolňují mezibuněčné spoje mezi endotelovými buňkami chorioideálních kapilár (metaloproteinázy). Endotelové buňky proliferují a vytvářejí novotvořené cévní klíčky, které jsou základem CNV. Cévní pleteně jsou doprovázeny dalšími typy buněk, které se účastní na zrání CNV (fibroblasty, makrofágy).

Po určité době prorazí neovaskulární klíčky vnitřní část Bruchovy membrány a začnou růst v oblasti pod retinálním PE. Vzniká **I. typ neovaskulární membrány podle Gasse**, který je dnes označován spíše jako **okultní CNV**. Vlivem proliferace a exsudace uvnitř CNV je časem porušena kontinuita buněk RPE a neovaskulární komplex prorůstá skrze RPE pod neuroretinu. Vzniká **II. typ membrány podle Gasse**, který označujeme jako **klasický**.

Chorioideální neovaskulární membrána postupem doby vyzárají. Vytváří se systém vyživujících cév, které je možné zachytit v časných fázích FA, proliferují fibroblasty a makrofágy.

Cévní pleteně CNV postrádají pevné spoje mezi endotelovými buňkami, jako je tomu u retinálních kapilár. Z fenestrovanych kapilár CNV intenzivně prosakuje tekutina, která způsobuje nejprve serózní odchlípení RPE s možností vzniku ruptury RPE v pozdní fázi, a dále retinální edém a tvrdé exsudáty. Cévní pleteně jsou velmi křehké, vznikají subretinální a retinální hemoragie. Masivní krvácení se může po protřetí retinálních vrstev vyprázdnit do prostoru sklivce.

Obrázek 4. Terminální CNV



Nevratné poškození retinálních funkcí znamená subretinální disciformní jizva. Většinou se exsudace omezí a vymizí edém, tím se zmenší velikost centrálního skotomu a ubývají metamorfopsie.

Přetrvávající exsudace je příčinou tvorby velkých plaků tvrdých exsudátů s vysokým retinálním edémem, tento nález označujeme jako senilní formu Coatsovy choroby (obrázek 4). Větší exsudace může svým vzhledem imitovat nitrooční tumor, který je třeba ultrazvukovým vyšetřením vyloučit.

Diagnostické zobrazovací metody

Angiografie a OCT

Objeví-li se příznaky vzbuzující podezření na neovaskulární VPMD, je třeba co nejdříve provést fluorescenční angiografii (FA) a zhodnotit ji.

Správné zhodnocení má zásadní význam pro stanovení léčebného doporučení. S nástupem antiangiogenní terapie při rozvahách týkajících se opakovaných injekcí do sklivce OCT získala vedle FA daleko širší uplatnění (4).

Fluorescenční angiografie

Podle lokalizace neovaskulárního komplexu vůči RPE můžeme vlhkou formu VPMD podle FA rozdělit na 3 typy:

1. **Převážně klasická CNV** je charakterizována přítomností klasické složky nad RPE, která tvoří více než 50% celé plochy léze postihující makulu, zbylá část může obsahovat jak okultní složku, tak subretinální krvácení, nebo subretinální fibrotizaci. Klasická část je charakterizována dobře ohraničenou oblastí hyperfluorescence v časně arteriální fázi. Významné je prosakování v pozdní fázi, kdy kontrastní látka pronikne do subretinálních prostorů a překrývá hranice původní fluorescence.
2. **Čistě okultní CNV** je charakteristická převahou čistě okultní složky v celé lézi bez přítomnosti známek klasické CNV. Část léze může být opět překryta subretinální hemoragií, nebo ji může tvořit subretinální fibrotizace.

Fluoroangiografický obraz je značně variabilnější než u klasické CNV. Existují 2 základní typy.

- První **typ** je **membránový**, typický nepravidelnou elevací RPE se skvrnitou hyperfluorescencí, která se stává intenzivnější v pozdní fázi.
 - Druhý **typ** je **serózní**, spojený se serózním odchlípením RPE. Je charakterizován prosakováním tekutiny z neurčeného zdroje. Charakteristickým obrazem je prosakování kontrastní látky v pozdní fázi, kdy přitom není jasně vyjádřená CNV, FA v tomto případě zobrazuje pouze vrchní část CNV. Možnost detailního zobrazení končí u FA blokádou fluorescence pigmentového epitelu sítnice.
3. **Minimálně klasická CNV** je charakterizována přítomností klasické složky v méně než 50 %. Zbýlá část makulární léze je opět do-

plněna buď okultní CNV, nebo subretinální hemoragií či fibrotizací (2).

Indocyaninová angiografie u VPMD

Indocyaninová angiografie (5) se využívá pro zobrazení struktur skrytých FA, jako jsou okultní CNV, vyživující cévy a polypoidální chorioideální vaskulopatie.

Chorioideální neovaskulární membrána se v ICGA obraze projevuje buď jako intenzivní ohraničená ložisková hyperfluorescence, **hot spot**, nebo jako plošná hyperfluorescence, **plak**. Mohou se vyskytovat izolovaně nebo společně (obrázek 5).

U **klasických** CNV indocyaninová angiografie ukazuje progresivní prosakování barviva již od časných fází s postupným zesilováním.

U okultních CNV umožňuje ICGA zjistit skutečný rozsah membrán, a to zvláště při spojení s ablací PE nebo subretinální hemoragií.

Indocyaninová angiografie hodnotí neovaskularizace chorioideálního původu v infračerveném světle pomocí indocyaninové zeleně. Největším přínosem ICGA je časně odhalení okultních chorioideálních neovaskularizací a jejich přímé zobrazení. V některých případech jde o neovaskularizace skryté pod RPE, viditelné jako sítí dobře ohraničených novotvořených cév nebo jako okrsek pozdní hyperfluorescence. Zásadní předností ICGA je možnost zhodnocení sítě novotvořených cév, jejich perfuze a skutečného ohraničení. U smíšených forem neovaskularizací metodika zjistí přítomnost nebo potvrdí absenci okultních CNV, tzn. membrán špatně viditelných nebo nezjištěných pomocí FA.

Nálezy by měly být hodnoceny v různých časových fázích angiografie zvláště pomocí skenovacího laserového oftalmoskopu (SLO). Angiografie pomocí SLO-ICGA časně zobrazí chorioideální anastomózy s retinálními cévami, které se rozšiřují a zanořují do hloubky směrem k hot-spotům cévnatky.

Praktické hodnocení okultních chorioideálních neovaskularizací by mělo vycházet nejen z klasických nálezů FA a OCT, ale také z poznatků ICGA. Souhrn výsledků těchto tří různých vyšetření je velmi cenný pro správné zhodnocení lézí – včetně druhého oka – z hlediska dalšího vývoje onemocnění a návrhu léčby. V současné době ICGA u VPMD představuje cenný způsob stanovení diagnózy a zhodnocení okultních neovaskularizací (6).

Léčba neovaskulární formy VPMD

Léčba vlhké VPMD je zaměřena na novotvořené cévy cévnatky.

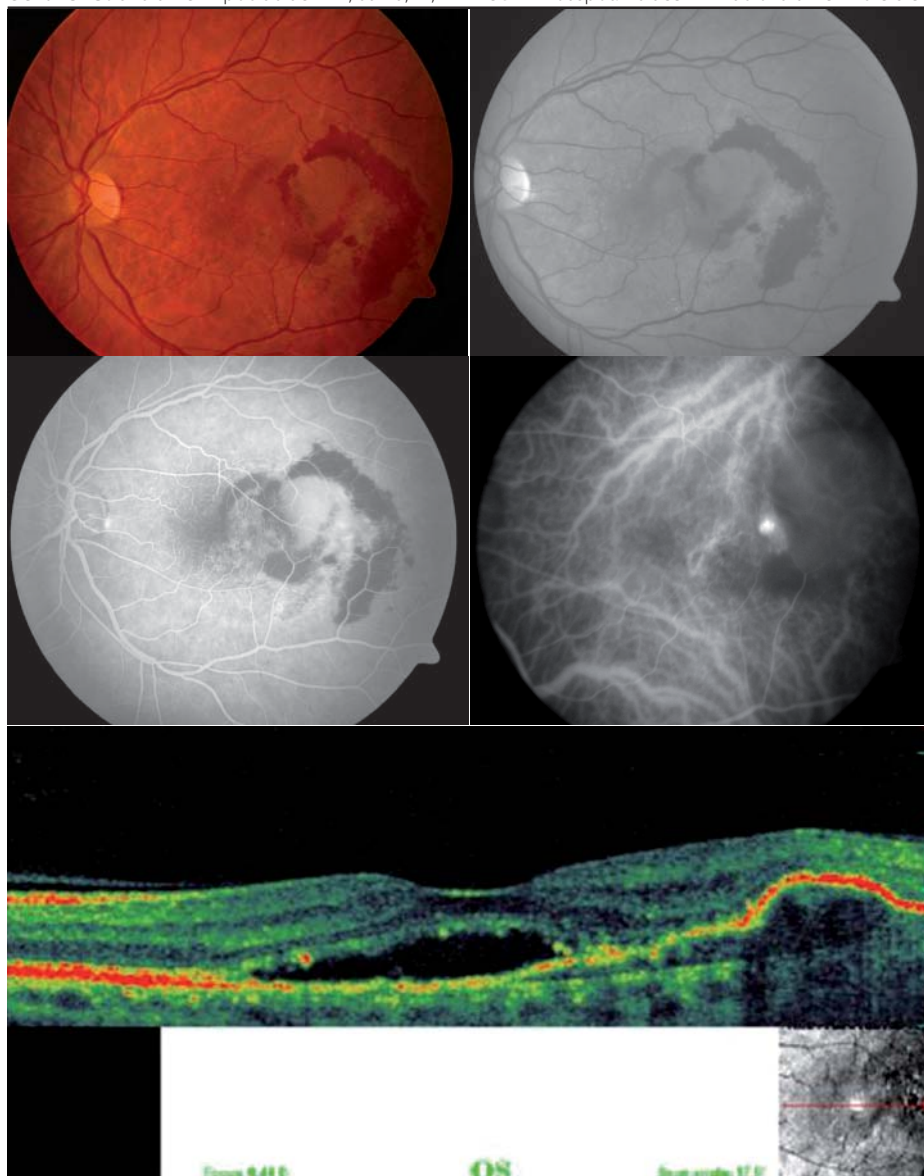
Neovaskulární membrány s výskytem mimo centrální krajinu lze ohraničit a hustě vyplnit stopami **termálního laseru**.

Laserová fotokoagulace se používá pro léčbu klasických lézí a lézí klasických s okultní komponentou s dobře ohraničeným okrajem, fotokoagulace se osvědčila u extra a juxtafoveálních lézí s výjimkou nálezu, kde již ošetřující lékař má obavy z poškození centrální krajiny. V těchto případech je farmakologická terapie příznivější (4).

Novotvořené cévy přímo pod místem nejostřejšího vidění je v současné době možno léčit **fotodynamickou terapií** (PDT), protilátkami proti vaskulárnímu endoteliálnímu růstovému faktoru (anti-VEGF), kombinací těchto látek eventuálně s přidáním kortikosteroidů do sklivce, výjimečně lze neovaskulární membrány pod sítnicí odstranit chirurgicky.

Verteporfin **Visudyne** podaný do žíly při **PDT** zaplní i novotvořené cévy cévnatky. Reakcí na

Obrázek 5. Okultní CNV pod ablací RPE, barva, RF, FA + ICGA – Hot spot. Ablace RPE nad okultní CNV dle OCT



ozáření takové membrány speciálním diodovým laserem je porušení výstelky novotvořených cév, které se uzavřou (obrázek 6). Membrána se pak hojí malou vazivovou jizvou. Podle výsledku je možno léčbu opakovat. Největší naděje na dlouhotrvající stabilizaci zraku mají nemocní s membránami nad PE.

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. U vlhké formy VPMD totiž současně skrytě probíhají atroficko-degenerativní procesy, které se manifestují právě po vyřešení CNV a ústupu makulárního edému.

Úspěšné léčení subfoveální neovaskulární membrány je tedy jen dílčím krokem v léčebném řešení této choroby. Pravděpodobně až úspěšná léčba atroficko-degenerativních procesů pigmentového listu a neuroepitelu makuly povede k trvalému a úspěšnému vyřešení vlhké formy VPMD (7).

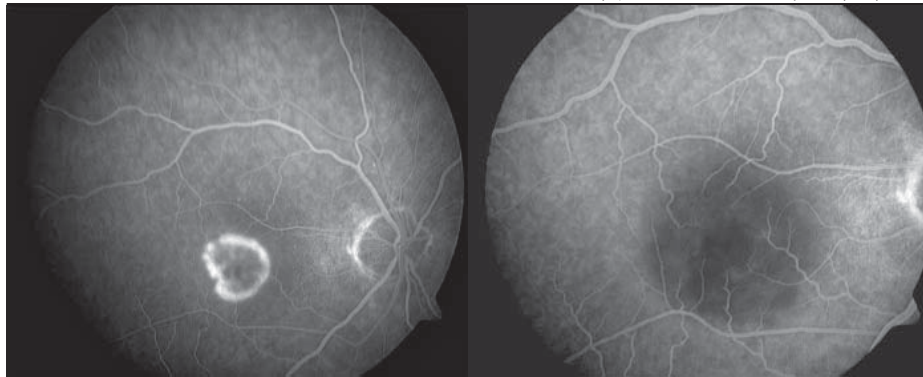
Dalším schváleným a v současné době nejslibnějším postupem při léčbě vlhké VPMD je použití **protilátek proti endoteliálnímu růstovému faktoru**, které po podání přímo do sklivce brání vzniku a růstu novotvořených cév pod sítnicí u VPMD.

Anti-VEGF terapie má prokazatelné antiangiogenní a antipermeabilní vlivy. Molekula protilátky proti VEGF by měla vázat všechny izoformy zodpovědné za patologickou neovaskularizaci, měla by procházet všemi vrstvami sítnice, neměla by se vstřebávat do systémové cirkulace a měla by se rychle vylučovat (krátký biologický poločas), neměla by mít žádnou nebo pouze velmi nízkou imunogenicitu (2).

Nové přípravky jsou **protilátkami proti tomuto vaskulárnímu endoteliálnímu růstovému faktoru**, jejich firemní názvy jsou Macugen, Lucentis a Avastin.

Prvním lékem účinným v terapii vlhké formy VPMD byl pegaptanib sodium, známý jako **Macugen** (8). **Pegaptanib sodium** je anti-VEGF aptamer s molekulovou hmotností 50kD, syntetický pegylovaný modifikovaný oligonukleotid, který se svým působením podobá protilátce, jelikož díky své trojrozměrné konfiguraci se váže na VEGF 165 a brání tím jeho vazbě na receptor VEGFR-2 na endoteliálních buňkách. Tato vazba má vysokou afinitu a specifitu. Za účelem prodloužení aktivity tohoto působení byla sacharidová kostra pegaptanibu modifikována, aby nepodléhala degradaci endogenními

Obrázek 6. Efekt PDT. Uzávěr cév klasické chorioideální membrány po PDT. Membrána jakoby „vymizí“



endonukleázami a exonukleázami. Poločas léku ve sklivci prodlužují polyetylen glykolové části. Po intravitreální aplikaci se pegaptanib rozptýlí v komorovém moku, ve sklivci a v sítnici a pomalu se vstřebává z oka do systémové cirkulace. Plazmatické koncentrace 80 ng/ml je dosaženo během 1–4 dnů a poločas léku v plazmě je 10 dnů. Látka se vylučuje močí.

Macugen je dodáván v jednorázové stříkačce, podává se za aseptických podmínek po lokální anestezii jako nitrooční injekce vitreoretinálním specialistou. Doporučené dávkování je 1 injekce každých 6 týdnů po 2–3 roky. V prosinci roku 2004 Macugen obdržel schválení FDA v USA a od roku 2006 je registrován v České republice (8).

I když pegaptanib prokázal příznivý účinek při léčbě všech typů neovaskulárních membrán u VPMD, zlepšení vize u 3 řádky optotypů nastalo jen u 6 % nemocných (4).

Prvním přípravkem, u něhož bylo prokázáno zlepšení vize u 34 % pacientů a který FDA v r. 2006 schválila pro léčbu neovaskulární formy VPMD, byl ranibizumab, Lucentis (8).

Ranibizumab je fragment rekombinantní, humanizované monoklonální protilátky o velikosti 48 kDa zaměřený proti všem izotypům VEGF A (1, 8). Byl vytvořen v *Escherichia coli* pomocí genetického inženýrství procesem aktivní mutace. Svou vazbou na molekulu VEGF A brání účinku vaskulárního endotelového růstového faktoru na receptory na endotelových buňkách chorioideálních neovaskulárních membrán, čímž brání růstu a zvětšování těchto membrán. Malá velikost molekuly umožňuje po intravitreálním podání snadnou prostupnost skrze sítnici k neovaskulární membráně. Další výhodou je krátký poločas vyloučení ze sklivce (10 dní). Díky odstranění původní Fc části murinní protilátky má sníženou imunogenitu a cytotoxicitu.

Další příbuzný anti-VEGF přípravek, **bevacizumab** (Avastin), začali oftalmologové používat nejprve z důvodů fyzické dostupnosti, později z finančních důvodů.

Bevacizumab je rekombinant humanizované monoklonální protilátky IgG 1, odvozený z téhož myšího monoklonálního protilátkového prekursoru jako ranibizumab. Od roku 2004 je v České republice registrován a je primárně určen k léčbě kolorektálního karcinomu.

Jeho použití v oftalmologii bylo na celém světě předmětem mnoha diskuzí. Avastin v dávce 1,25 mg v 0,05 ml lze aplikovat za cenu řádově tisíců korun, což umožňuje léčit i méně majetné pacienty. Tisíce aplikací Avastinu prokázalo jeho bezpečnost a účinnost. Ve světě již probíhají randomizované klinické studie srovnávající účinnost a bezpečnost Avastinu a Lucentisu.

Mezi oběma přípravky, Avastinem a Lucentisem, jsou určité významné rozdíly (4). Bevacizumab má 2-antigen vážící domény, zatímco ranibizumab pouze 1, terminální poločas rozpadu bevacizumabu u lidí je 17–21 dní. Intravitreální injekce ranibizumabu mají kratší poločas rozpadu než IVT injekce bevacizumabu. Větší molekulární hmotnost bevacizumabu a jeho nižší vazebná afinita k VEGF může omezit jeho účinnost (9).

Nebylo referováno o vážných očních a celkových nežádoucích účincích, ačkoli někteří pacienti zjistili malé zvýšení krevního tlaku. S ohledem na retrospektivní klinická sledování je doporučováno buď Avastin aplikovat 2–3x v měsíčních intervalech a pokračovat až dle FA a OCT, nebo opakovat dávku až při nárůstu aktivity nebo nedostatečném efektu léčby. Dosud není jasně stanoven počet dávek nezbytných pro stabilizaci nálezu.

V současné době je Avastin na celém světě užíván k léčbě očních onemocnění, přestože k nim není primárně připraven. Také v naší republice je používán v oftalmologii pouze jako „off-label“.

Kombinované terapie

CNV je multifaktoriální onemocnění s klasickými projevy hojení včetně zánětu, angiogeneze a fibrózy. Při léčbě jistě nebude stačit monoterapií.

pie. Podobně jako v onkologii byl proto vyvinut kombinovaný způsob léčby.

Kombinovaná léčba s látkami, které mají různý způsob účinku, může mít schopnost aditivního nebo synergického účinku. Obecně taková terapie zvyšuje účinnost léčby a snižuje počet jednotlivých medikací.

V posledních letech byla fotodynamická terapie (FDT) často využívána v kombinaci s intravitreálním triamcinolonom za účelem redukovat zánět retinální tkáně po PDT.

Kombinace FDT s protilátkami proti endoteliálnímu růstovému faktoru a/či steroidy aplikovanými do sklivce snižují počet opakování léčby, chrání sítnici a cévnatku a zlepšují výsledek vízu. Byly navrhovány kombinace steroidů s anti-VEGF látkami, a dokonce kombinace různých anti-VEGF přípravků (1).

Ostatní antiangiogenní terapie

VEGF Trap (Regeneron, Tarrytown, NY) je rozpustný protein, který je menší než imunoglobulin G (IgG) (4). Díky molekule menší než protilátka proniká do všech vrstev sítnice a jeho účinek je delší než 8 hodin (8).

Podání léku ve formě očních kapek je jednoduché, ale přináší riziko systémového ovlivnění. Mezi zkoumané léky podávané v kapkách patří například **OT-551** (Othera).

Zkoumaným subkonjunktiválním lékem je Sirolimus – rapamycin, imunosupresivum s anti-angiogenním, antimigračním, antiproliferativním, antifibrotickým a antipermeabilním působením (8).

V klinickém testování jsou bevasiranib a sirna-27. **Bevasiranib** (Opko, Miami, FL) je lék na bázi siRNA (small interfering RNA), který potlačuje účinek genů produkujících VEGF (8). **Sirna-027** (Merck, Allergan) redukuje hladiny VEGFR1 in vitro a in vivo u myšího modelu.

Byly vyvinuty malé molekuly inhibitorů receptoru tyrozinkinázy (TKi). **Vatalanib** (PTK787, Novartis, Švýcarsko) je možným inhibitorem všech známých VEGF receptorů tyrozinkinázy (4).

Další léčebné možnosti

Mezi další léčebné možnosti patří transpupilární terapie (TTT), radioterapie, submakulární chirurgie k odstranění subretinálního krvácení a/nebo CNV, makulární translokace, pneumatické přemístování krvácení a farmakologická terapie.

K operativním zákrokům, které mají přísné indikace, patří **extrakce** nevaskulárních membrán, složité a náročné **přemístění makuly**

a **transplantace PE**. Studie s novou **radiační léčbou** probíhají.

Terapie suché formy VPMD

Prevence vzniku drúz a pigmentových změn u VPMD zatím neexistuje. Lze však již tlumit postup nemoci z časně fáze do pozdní. Takzvané **antioxidační látky** na bázi vitaminů A, C, E, betakarotenu a glutathionu, dále selen a zinek jako součásti enzymů, mohou mít podpurný význam při nepříznivém působení světlem uvolněného kyslíku na RPE a zevní vrstvy sítnice. Ochranný vliv je přisuzován i omega-3 nenasyceným mastným kyselinám.

Jedinou léčbou pro osoby s atrofickou VPMD jsou potravinové doplňky s vysokými dávkami antioxidantů a zinku (11).

Mezinárodní studie AREDS (Age-Related Eye Disease Study) statisticky prokázala, že tyto látky zpomalují průběh VPMD. Potravinové doplňky a antioxidační látky však nemohou závažnému postupu nemoci dlouhodobě zabránit.

Cílem **hemorheoferézy** je zastavit postup suché formy VPMD. Naděje pro pacienty spočívá v příznivém ovlivnění cirkulace, a tedy zlepšení prokrvení v cévnatce a sítnici (12).

Suchá atrofická VPMD se kromě výskytu drúz, shluků pigmentu nebo defektů RPE může projevovat geografickou atrofií. Geografická atrofie může začínat jako ztenčení RPE s postižením přilehlé choriokapiláris a vede následně k atrofickým změnám v makule.

Othera (OT)-551, antioxidační kapky, je potenciálním lékem chronické suché VPMD. Probíhá pilotní studie u 10 nemocných s oboustrannou geografickou atrofií při VPMD. Je sledováno působení 0,45% očních kapek OT-551 podávaných 3x denně na vývoj geografické atrofie po dobu více než 2 let. Jedno oko nemocného dostává kapky a druhé je pouze sledováno (11).

Druhé oko jedince s jednostrannou neovaskulární makulopatií má vysoké riziko vývoje CNV, zvláště při zjištění mnohočetných drúz, objemných drúz nebo fokálních shluků hyperpigmentace PE, nebo když pacient má systémovou hypertenzi. Je vždy třeba vyšetřovat funkci a fundus obou očí. Při závažném oboustranném snížení zrakové ostrosti lze funkční schopnosti nemocného zlepšit pomocí zrakové rehabilitace a speciálních optických pomůcek (4).

Závěr

VPMD má také **sociální důsledky**, a to jak pro nemocného, tak pro společnost. Když se totiž CNV vytvoří na druhém oku, nemocný se může stát prakticky slepým. Jeho funkční schop-

nosti lze zlepšit prostřednictvím rehabilitace zraku a užití speciálních optických zařízení.

S prodlužujícím se věkem počet nemocných roste, což znamená zdravotní problém a ekonomickou zátěž. Náklady na nevidomého či slabozrakého představují řádově statisíce korun.

Celosvětově pokračuje **výzkum VPMD**, který kromě hledání způsobů léčby vlastních projevů nemoci a ovlivnění novotvorby usiluje o odhalení příčin onemocnění a o kauzální terapii. Na molekulární úrovni jsou studovány struktury a složení sítnice a genové mutace. Zvláště jsou zkoumány možnosti prevence této choroby.

Za významný pokrok současné doby považujeme možnost příznivého ovlivnění časně diagnostikovaného makulárního onemocnění při včasné zahájení léčby (14).

Literatura

1. Studnička J. Ranibizumab (Lucentis) v léčbě věkem podmíněné makulární degenerace. Čes. a Slov. Oftal. 2009, 65 (3): 107–111.
2. Kolář P. a kol. Věkem podmíněná makulární degenerace. Praha: Grada Publishing, 2008, 145 s.
3. Němec P. Optická koherenční tomografie. In: Kolář P. a kol. Věkem podmíněná makulární degenerace. Praha: Grada Publishing, 2008, 92–98.
4. American academy of Ophthalmology Retina and Vitreous Basic and Clinical Science Course Section 12, 2009–2010, s. 61–90.
5. Dubská Z. Indocyaninová angiografie. In: Kolář P. a kol. Věkem podmíněná makulární degenerace. Praha: Grada Publishing, 2008, s. 88–92.
6. Coscas G, Coscas F, Zourdani A. Atlas d'angiographie en indocyanine: Confrontation FLUO-ICG-OCT. Rapport annuel – Novembre 2004. Bull. Soc. Ophtal Fr. 2004, 104: 118–179.
7. Chrapek O, Řehák J. Fotodynamická terapie. In: Kolář P. a kol. Věkem podmíněná makulární degenerace. Praha: Grada Publishing, 2008, s. 100–105.
8. Fišer I. Léčba věkem podmíněné makulární degenerace. New EU Magazine of medicine 3/4, 2008, s. 13–22.
9. Guidelines pro léčbu věkem podmíněné makulární degenerace. Česká vitreoretinální společnost 2008. <http://www.cvrz.cz/vpmd-guidelines.php>
10. Ernest J. Chirurgická terapie VPMD. In: Kolář P. a kol. Věkem podmíněná makulární degenerace. Praha: Grada Publishing, 2008, s. 121–126.
11. Clinical Trials. Gov. A service of the U.S. National Institutes of Health OT-551 Antioxidant Eye Drops to Treat Geographic Atrophy in Age-Related Macular Degeneration. <http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/record/NCT00306488>, 2009, s. 1–4
12. Rencová E, Bláha M, Blažek M, et al. Možnost ovlivnění suché formy věkem podmíněné na okulární degenerace hemorheoferézou. Čes. a Slov. Oftal., 2009, 65 (2): 43–48.
13. Regillo CD, Brown GC, Flynn HW. Vitreoretinal Disease. The Essentials. Thieme New York, Stuttgart 1999, s. 215.
14. Kolář P. Věkem podmíněná makulární degenerace. Oftalmochirurgie 2008, 3 (2): 9–21.

MUDr. Zora Dubská, CSc.

UK v Praze, Oční klinika 1. LF a VFN
U Nemocnice 2, 128 00 Praha 2
zdubska@seznam.cz