

**Zmiana refrakcji układu optycznego oka w przebiegu leczenia  
obrzęku siatkówki centralnej wywołanego wysiękową postacią  
zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem**

Dorota Maria Kaczmarek  
ROZPRAWA DOKTORSKA

**Promotor**

dr hab. n. med. Anna Turno-Kręcicka

Katedra i Klinika Okulistyki

Wydział Lekarski

Uniwersytet Medyczny

im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Wrocław, 2020 r.

Najbardziej opacznie rozumiane historie to te,  
które wydają się nam najlepiej poznane –  
a zatem nigdy nie analizowane i nie kwestionowane.

Stephen Jay Gould

Pracę tę dedykuję moim Dziadkom,  
Jadwidze i Józefowi Gardulskim,  
dla których dzień mojej promocji doktorskiej  
byłby naprawdę wielkim wydarzeniem.

## *Podziękowania*

Aby praca naukowa w formie rozprawy doktorskiej ujrzała światło dzienne, potrzebne jest ogromne zaangażowanie oraz poświęcenie, zdawałoby się, nieskończonej ilości czasu. Jednak w moim przypadku, choćby te dwa czynniki były nie wiem jak znaczące, owa praca nie powstałaby, gdyby nie wiele osób, które w mniejszym lub większym stopniu przyczyniły się do mojego sukcesu. Kilkoro z nich chciałabym szczególnie uhonorować, przekazując im podziękowania na kartach niniejszej dysertacji.

**Moim Rodzicom i Siostrze**, którzy zawsze są dla mnie wsparciem i nigdy nie stracili wiary w to, że ten doktorat powstanie.

Moim dzieciom: **Mateuszowi Józefowi, Joannie Marii i Marii Jadwidze**, za to, że są i w chwilach zwątpienia samym swoim istnieniem przypominali mi, co jest w życiu najważniejsze.

Mojemu mężowi **Radosławowi** za wspieranie mnie na każdym etapie powstawania tej pracy, nieustanne motywowanie do działania i niezachwianą wiarę w moje możliwości. Oraz za to, że niezmiennie i z miłością trwa przy moim boku, a jego wiedza i doświadczenie (tak zawodowe, jak i życiowe) są dla mnie nieustającą inspiracją.

Promotorowi niniejszej pracy, **dr hab. n. med. Annie Turno-Kręcickiej**, za cenne rady, poświęcony czas i opiekę naukową.

1.	Wstęp	3
1.1.	Definicja i epidemiologia zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD)	3
1.1.1.	Czynniki ryzyka	5
1.1.2.	Postać sucha	9
1.1.3.	Postać wysiękowa	10
1.1.4.	Zapobieganie	11
1.2.	Metody diagnostyki i monitorowania terapii obrzęku plamki związanego z wysiękową postacią AMD	11
1.2.1.	Badanie ostrości wzroku	12
1.2.2.	Test Amslera	13
1.2.3.	Badanie dna oka	14
1.2.4.	Optyczna koherentna tomografia plamki	15
1.2.4.1.	Zasada działania OCT	15
1.2.4.2.	OCT plamki w suchej postaci AMD	16
1.2.4.3.	OCT plamki w wysiękowej postaci AMD	17
1.2.5.	Angiografia fluoresceinowa	19
1.2.5.1.	Angiografia fluoresceinowa w suchej postaci AMD	20
1.2.5.2.	Angiografia fluoresceinowa w wysiękowej postaci AMD	21
1.2.6.	AngioOCT plamki	22
1.2.7.	Pozostałe badania	24
1.3.	Leczenie wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem	25
1.3.1.	Zasada działania preparatów antyVEGF	25
1.3.2.	Schemat leczenia wysiękowej postaci AMD	27
1.3.3.	Rokowanie	28
1.3.4.	Nowe terapie	32
1.4.	Refrakcja układu optycznego gałki ocznej i jej rola w procedurze badania okulistycznego	34
1.4.1.	Układ optyczny oka	34
1.4.2.	Wady refrakcji	35
1.4.3.	Procedura badania refrakcji	35
1.4.4.	Zasada działania refraktometru	36
1.5.	Techniki pomiaru centralnej grubości siatkówki	37
1.5.1.	Ultrasonografia	37

1.5.2.	Analizator grubości siatkówki	38
1.5.3.	Konfokalna skaningowa oftalmoskopia laserowa	38
1.5.4.	Optyczna koherentna tomografia siatkówki	39
1.6.	Znaczenie ostrości wzroku dla funkcjonowania pacjenta	40
1.7.	Korekcja oraz pomoce optyczne możliwe do zastosowania u pacjentów z wadą refrakcji i schorzeniami płamki	43
2.	Cel pracy	48
3.	Materiały i metody	49
3.1.	Kryteria włączenia	49
3.2.	Kryteria wyłączenia	56
3.3.	Metodyka analizy statystycznej	58
4.	Wyniki	59
4.1.	Charakterystyka grupy badanej	59
4.2.	Szczegółowa analiza badanych cech	62
4.3.	Przebieg leczenia	71
4.3.1.	Zmiany w zakresie wartości refrakcyjnych	71
4.3.2.	Zmiany w zakresie wartości CRT	77
4.3.3.	Zmiany w zakresie BCVA	81
4.3.4.	Analiza fluktuacji BCVA i SE w podziale na wielkość zmiany CRT	86
4.4.	Analiza korelacji	89
4.5.	Analiza opinii okulistów dotyczących doboru korekcji u pacjentów leczonych z powodu wAMD	90
5.	Dyskusja	92
6.	Wnioski	99
7.	Streszczenie	100
8.	<i>Summary</i>	103
9.	Wykaz skrótów	106
10.	Spis rysunków i tabel	110
10.1.	Spis rysunków	110
10.2.	Spis tabel	110
11.	Piśmiennictwo	113

## 1. Wstęp

### 1.1. Definicja i epidemiologia zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem

Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (*Age-Related Macular Degeneration, AMD*) jest postępującą przewlekłą chorobą dotyczącą plamki, czyli centralnego obszaru siatkówki, i stanowi główną przyczynę ślepoty wśród osób powyżej 55. roku życia. Obecnie choroba ta dotyczy 8,7% światowej populacji (1–4). Wyróżniamy dwie postaci tego schorzenia: suchą, najczęstszą (85–90% pacjentów) oraz wysiękową, rzadszą (dotyczy 10–15% pacjentów), ale związaną z większym odsetkiem znacznego upośledzenia widzenia. Największe pogorszenie ostrości wzroku dotyczy późnych faz schorzenia i może być wynikiem jednego z dwóch procesów: zaniku geograficznego (*geographic atrophy, GA*) w postaci suchej i neowaskularyzacji (*choroidal neovascularisation, CNV*) w postaci wysiękowej. Postać wysiękowa odpowiada za 80% przypadków ślepoty w wyniku AMD (5). Klasyfikacja formy wysiękowej i suchej opiera się na obecności lub braku nieprawidłowych naczyń krwionośnych, które rozwijają się podsiatkówkowo / śródsiatkówkowo i określane są mianem błony neowaskularnej. Jednak w miarę coraz lepszego zrozumienia patogenezy AMD pojawiają się dowody na istnienie mechanizmów wzajemnie się nakładających, leżących u podłoża postaci klinicznie różnych. Wiadomo między innymi, iż u podłoża obu form AMD leży dysfunkcja i atrofia nabłonka barwnikowego siatkówki (*retinal pigment epithelium, RPE*). Wskazuje się również istotny udział degeneracji mitochondrialnego DNA, co czyni AMD jedną z chorób neurodegeneracyjnych obok choroby Alzheimera, Parkinsona, stwardnienia zanikowego bocznego czy choroby Huntingtona (6).

AMD dotyczy obszaru plamkowego, zwykle oszczędzając obwodową część siatkówki. W postaci początkowej w tylnym biegunie obserwuje się druzy, czyli wieloskładnikowe, heterogenne agregaty produktów przemiany materii i procesów immunologicznych, położonych zarówno wewnątrznie, jak i zewnątrznie w stosunku do RPE, pomiędzy RPE a błoną Brucha (7). Pojawianie się i rozrost druzów trwa powoli na przestrzeni lat lub nawet dekad. Ich obecność związana jest z atrofią komórek nabłonka barwnikowego siatkówki i zaburzeniami połączeń synaptycznych drogi wzrokowej, jednak związek przyczynowo skutkowy druzów i degeneracji siatkówkowej nie jest w pełni poznany; rozważa się możliwości

odwrotnej relacji tych zmian (6). Duże zlewne druzy w połączeniu z nieprawidłowościami nabłonka barwnikowego związane są ze zwiększonym ryzykiem progresji AMD, jednak mogą one zanikać z czasem. Mimo iż częstotliwość występowania tych zmian jest podobna niezależnie od rasy, u osób rasy białej bardziej prawdopodobna jest progresja do postaci zaawansowanych (8).

Oprócz podziału na postać suchą i wysiękową, istnieje również podział na fazy zależne od stopnia zaawansowania schorzenia. Wyróżnia się postać wczesną, umiarkowaną oraz późną (zaawansowaną). W postaci wczesnej obserwowane są druzy małe i pojedyncze średnie oraz drobne zaburzenia RPE. W postaci umiarkowanej stwierdza się obecność licznych średnich druz i przynajmniej jedną dużą oraz pozadołkowy zanik RPE; do postaci późnej, związanej z istotnym pogorszeniem widzenia, zaliczane są zarówno zanik obejmujący centrum, jak i CNV, która w fazie dokonanej przyjmuje postać blizny podsiatkówkowej (9). Podobny podział proponuje grupa AREDS (The Age-Related Eye Disease Study) (Tabela 1).

Tabela 1. Klasyfikacja objawów zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem wg AREDS (za: "The Age-Related Eye Disease Study 2" [AREDS2]: *Study Design and Baseline Characteristics* [AREDS2 Report Number 1]) (10)

Grupa 1	brak lub kilka małych druzów (średnica < 63 μm)
Grupa 2	jakikolwiek lub wszystkie z poniższych: liczne małe druzy kilka druzów średnich (średnica między 63 a 124 μm) zaburzenia RPE
Grupa 3	jakikolwiek lub wszystkie z poniższych: liczne średnie druzy przynajmniej jedna duża druza (średnica powyżej 125 μm) zanik geograficzny nieobejmujący dołka
Grupa 4	zanik geograficzny obejmujący dołek lub którekolwiek z cech wysiękowej postaci AMD i spadek ostrości wzroku związany z AMD  Mimo iż nieujęta w poniższej klasyfikacji, zaawansowana postać AMD może również uwzględniać zejściową, zanikową postać wysiękowego AMD, niepoddającą się już leczeniu.

Częstotliwość występowania wczesnych postaci AMD wynosi 3,5% w grupie osób między 55. a 59. rokiem życia i wzrasta do 17,6% w grupie osób powyżej 85. roku życia. W przypadku późnych postaci schorzenia wartości te wynoszą odpowiednio 0,1% i 9,8%. Colijn i wsp. w 2017 r. opublikowali metaanalizę rozpowszechnienia AMD w Europie. Analizie poddano dane uzyskane z 14 badań populacyjnych, obejmujących łącznie 42 080 uczestników. Badacze zaobserwowali zmniejszenie częstotliwości występowania AMD i poprawę ostrości widzenia u pacjentów ze zdiagnozowaną postacią wysiękową na przestrzeni ostatnich dwóch dekad. Jako możliwą przyczynę tego stanu rzeczy podali zdrowszy styl życia i dostępność terapii antyVEGF (11).

Z doniesień naukowych wynika, iż obecnie liczba pacjentów ze zdiagnozowanym zwyrodnieniem plamki związanym z wiekiem wynosi około 20 milionów, ale szacuje się, że liczba ta może być dwukrotnie wyższa. Istotne upośledzenie widzenia rzadko występuje przed 70. rokiem życia, najczęściej dotyczy osób po 80. Roku życia. Ocenia się, że populacja chorych na AMD w Polsce wynosi około 1,2 miliona, z czego u od 10 do 15% chorych występuje postać wysiękowa. Liczba nowych zachorowań oceniana jest na 100 tysięcy rocznie (12,13).

### **1.1.1. Czynniki ryzyka**

Wraz z wprowadzeniem terapii AMD o coraz większej skuteczności, istotna staje się identyfikacja czynników ryzyka tak, aby dzięki częstszemu monitorowaniu osób narażonych na wystąpienie czy progresję choroby wychwycić właściwy moment na włączenie leczenia. Wiadomo bowiem, że w przypadku pojawienia się obrzęku plamki czas od wystąpienia objawów do momentu rozpoczęcia terapii gra istotną rolę w określeniu rokowania (14). Zidentyfikowano wiele czynników ryzyka takich jak: genetyczne (m.in. polimorfizm czynnika dopełniacza H), demograficzne (rasa), żywieniowe (m.in. zawartość w diecie antyoksydantów, tłuszczy zwierzęcych czy witamin) czy związane ze stylem życia (palenie tytoniu). Opublikowana w 2010 r. w BMC Ophthalmology analiza publikacji wykazała istnienie aż 73 czynników ryzyka zawartych w wyżej wymienionych grupach (1).



Tabela 2. Czynniki ryzyka AMD (15)

<b>Czynniki środowiskowe</b>
palenie tytoniu
otyłość
zbyt niska podaż witaminy A, C i E oraz cynku w diecie
zbyt niska podaż luteiny i kwasów omega-3 w diecie
styl życia predysponujący do wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych
<b>Czynniki genetyczne i ich lokalizacja</b>
czynnik dopełniacza H (CFH), chromosom 1
czynnik wiążący ATP (ABCA4), chromosom 1
kolagen typ 8 podjednostka alfa 1 (COL8A1), chromosom 3
czynnik dopełniacza 1 (CF1), chromosom 4
naczyniowy czynnik wzrost A (VEGFA), chromosom 6
kinaza tyrozynowa/ łańcuch alfa kolagenu X (FRK/COL10A1), chromosom 6
czynnik dopełniacza B (CFB properdin), chromosom 6
składnik dopełniacza 2 (C2), chromosom 6
HtrA-peptydaza serynowa 1 (ARMS2/HTRA1), chromosom 10
lipaza wątrobowa (LIPC), chromosom 15
białko przenoszące estry cholesterolu (CETP), chromosom 16
apolipoproteina 3 (APOE3), chromosom 19
składnik dopełniacza 3 (C3), chromosom 19
tkankowy inhibitor metaloproteinazy 3 (TIMP3), chromosom 22
rodzina receptorów czynnika martwicy guza 10a (TNFRSF10A), chromosom 8)
<b>Inne</b>
Nadwzroczność

W 2001 r. w „BMC Ophthalmology” opublikowano analizę trzech dużych badań populacyjnych na temat czynników ryzyka wystąpienia AMD wśród ludności zamieszkałej na trzech kontynentach: The Beaver Dam Eye Study (BDES) – Ameryka Północna, The Rotterdam Study – Europa i The Blue Mountains Eye Study (BMES) – Australia; łącznie 14 752

uczestników. Stwierdzono, że drugim najsilniejszym czynnikiem ryzyka, poza wiekiem, jest palenie tytoniu. Z wiekiem zaś znacząco wzrasta zachorowalność na wszystkie formy schorzenia. AMD jako jednostka chorobowa była stwierdzana w 0,2% populacji w przedziale wiekowym 55–64 lata, zaś u osób po 85. roku życia zachorowalność wzrastała do 13%. Dla tych samych grup wiekowych zachorowalność na formę wysiękową wynosiła odpowiednio 0,17% i 5,8%, a w przypadku zaniku geograficznego, czyli późnej formy postaci suchej od 0,04% do 4,2%. Nie stwierdzono znaczących różnic między płciami (9). Ta ostatnia zależność, a dokładnie wyższa częstotliwość występowania zmian związanych z AMD u kobiet, stwierdzana w niektórych badaniach, może mieć związek z większym odsetkiem kobiet w populacji osób starszych. We wspomnianej wyżej analizie publikacji Chakravarthy i wsp. również nie znaleziono istotnej statystycznie zależności między płcią żeńską a występowaniem późnych form AMD. Podobne wnioski publikowane są również w innych pracach (1,4,11).

Inne badania również podkreślają znaczenie palenia tytoniu jako najważniejszego modyfikowalnego czynnika ryzyka rozwoju AMD (1,6,8,15–17). Podkreśla się, iż palacze są dwu-, trzykrotnie bardziej narażeni na wystąpienie schorzenia, a rezygnacja z nałogu to ryzyko zmniejsza (16). Jednak nie wszyscy badacze zgodni są co do spadku ryzyka (8). Z ryzykiem rozwoju AMD powiązane są również niedobory dietetyczne. Wykazano to między innymi w dużym randomizowanym badaniu klinicznym grupy badawczej AMD AREDS (Age-Related Eye Disease Study Research Group) opublikowanym w 2001 r. We wnioskach stwierdzono między innymi, iż suplementacja diety w preparaty bogate w wysokie dawki antyoksydantów może w niewielkim stopniu opóźnić progresję rozwoju AMD, jednak dotyczy to tylko postaci wysiękowej, bez wpływu na powiększanie się zaniku geograficznego (10). W innym badaniu epidemiologicznym, w którym określano ryzyko progresji AMD u kobiet wyjściowo z prawidłową plamką, w zależności od podaży kwasów omega-3 (DHA i EPA) oraz konsumpcji ryb, w trakcie 10-letniej obserwacji stwierdzono wystąpienie zwyrodnienia plamki w postaci zmian RPE i druzów w istotnie mniejszym odsetku u osób, u których podaż wymienionych składników diety była wyższa (18). Niejako powiązany z czynnikami dietetycznymi jest wskaźnik BMI: stwierdzono, iż istnieje pozytywna korelacja nadwagi i otyłości ze wzrostem ryzyka późnych postaci AMD (1). Wiadomo również, że możliwa jest korelacja odwrotna: pacjenci chorujący na AMD ponoszą zwiększone ryzyko zachorowania na choroby układu sercowo-naczyniowego oraz zawału serca (15).

Nie potwierdzono dotychczas istotnego protekcyjnego wpływu stosowania statyn, nieokreślony jest również związek promieniowania UV, współwystępowania cukrzycy, chorób

sercowo-naczyniowych czy nadciśnienia z ryzykiem wystąpienia lub progresji AMD (1,6,8). Niejasny jest również związek z operacją usunięcia zaćmy – choć z analizy dużych badań populacyjnych takich jak Blue Mountains Eye Study, Beaver Dam Eye Study czy innych wynika, iż operacja zaćmy w obserwacji 5-letniej i 10-letniej jest silnym czynnikiem ryzyka wystąpienia wysiękowej postaci AMD, to należy jednak podkreślić, że pod uwagę brano wiele badań obejmujących lata, w których podstawową metodą usunięcia zaćmy było ekstrakcja zewnątrztorebkowa, a zatem metoda związana z większym ryzykiem niż znacznie mniej inwazyjna fakoemulsyfikacja stosowana obecnie (1,8,19–22). Nadal też nie zanotowano przełomu w określeniu genetycznych czynników ryzyka. Wiadomo, że AMD jest chorobą dziedziczną – na chwilę obecną stwierdzono istnienie 20 genów związanych z tym schorzeniem. Jest to jednak choroba złożona, gdzie odpowiedź genetyczną modyfikują czynniki środowiskowe. Geny związane z AMD mają wpływ na wiele szlaków biologicznych. Podatność genetyczna może być modyfikowana przez czynniki środowiskowe, a współdziałanie tych czynników może mieć istotny wpływ na przebieg i progresji choroby. Zmienność genetyczna może również wpływać na różnice w odpowiedzi na leczenie, co jest obecnie obiektem zainteresowania szeroko zakrojonych projektów badawczych (15).

Określona jest natomiast zależność między częstością występowania schorzenia a rasą. Znalazło to potwierdzenie w licznych badaniach, między innymi w opublikowanych w 1999 r. w *Ophthalmology* wynikach The Baltimore Eye Study – przekrojowym badaniu ponad 5000 osób rasy białej i czarnej, prowadzonym celem poszukiwania zmian związanych z AMD. Stwierdzono, że mimo podobnej częstotliwości występowania druzów w obu populacjach, u osób rasy kaukaskiej prawdopodobieństwo wystąpienia każdej z późniejszych form AMD jest wyższe niż u osób rasy czarnej (23). Do podobnych wniosków doszli badacze z grupy AREDS, którzy stwierdzili wyższą częstotliwość występowania postaci wysiękowej u osób rasy białej (24). W analizie publikacji podkreśla się fakt, że choć wczesne stadia AMD występują z podobną częstością w całej populacji, to stwierdzane różnice między rasami mogą mieć podłoże wariacji genetycznych występujących z różną częstotliwością u przedstawicieli różnych ras (25). Wystąpienie zaawansowanych form AMD jest bardziej prawdopodobne u osób rasy białej niż czarnej, mimo podobnej częstotliwości występowania druzów miękkich w obu grupach. Postać wysiękowa stwierdzana jest częściej niż zanik geograficzny w większości badań populacyjnych wśród osób rasy białej w Ameryce, Australii i w Holandii niż w podobnych badaniach dotyczących populacji Islandii i Norwegii (8).

W 2014 r. w „The Lancet” opublikowano analizę badań populacyjnych dotyczących łącznie prawie 130 tysięcy uczestników z 39 badań, ukazującą rozkład występowania AMD z podziałem na postaci wczesne i późne. Stwierdzono wyższy odsetek wczesnych oraz wszystkich postaci AMD w populacji europejskiej w porównaniu do azjatyckiej: postać wczesna odpowiednio 11,2% vs 6,8%, wszystkie postaci 12,3% vs 7,4% oraz wyższy odsetek postaci wczesnych, późnych oraz wszystkich w populacji europejskiej w porównaniu do afrykańskiej: postać wczesna odpowiednio 11,2% vs 7,1%, późna 0,5% vs 0,3%, wszystkie postaci 12,3% vs 7,5%. Nie zanotowano istotnych różnic w rozpowszechnieniu AMD między populacjami krajów Azji i Afryki. W populacji europejskiej stwierdzono najwyższy odsetek zaniku geograficznego, nie było natomiast różnicy w częstotliwości występowania wysiękowej postaci AMD (*wet Age-Related Macular Degeneration*, wAMD). Częstotliwość występowania AMD dla każdej populacji znacząco wzrasta po 75. roku życia (26).

Szacunkowa liczba pacjentów na świecie ze zdiagnozowanych AMD w 2020 r. to 196 milionów, zaś w 2040 r. liczba ta może wzrosnąć do 288 milionów, z czego najwięcej (113 milionów) miałyby być pacjentami pochodzenia azjatyckiego (4).

### **1.1.2. Postać sucha**

Postać sucha (inaczej zanikowa) dotyczy około 80% pacjentów ze zdiagnozowanym AMD i związana jest w większości przypadków z łagodnym pogorszeniem widzenia – o ile nie nastąpi progresja do zaniku geograficznego, który jest odpowiedzialny za 35% późnych postaci schorzenia oraz za 20% przypadków ślepoty prawnej związanej z AMD (27). Istnieje również ryzyko przejścia postaci suchej w postać wysiękową. Typowo jednak postać sucha związana jest z występowaniem średnich (65–125  $\mu\text{m}$ ) i dużych (powyżej 125  $\mu\text{m}$ ) druzów miękkich, które mogą się zlewać lub zanikać, zaburzeń pigmentacji RPE oraz jego zaniku. Te ostatnie mogą się powiększać, prowadząc do nasilenia subiektywnych zaburzeń widzenia, takich jak spadek ostrości wzroku (najbardziej zauważalny przy słabym oświetleniu), pogorszenie widzenia barwnego oraz spadek kontrastu (7). Duże miękkie druzy w połączeniu z zaburzeniami RPE związane są ze zwiększonym ryzykiem progresji do zaawansowanego AMD. Duże druzy miękkie mogą zanikać z czasem (8). Ryzyko progresji do postaci wysiękowej wzrasta wraz z ilością, wielkością oraz powierzchnią zajmowaną przez druzy: jako

obraz przemawiający za wysokim ryzykiem określa się obecność powyżej pięciu druz średnich bądź dużych, powiązanych z ogniskami hipertrofii i uszkodzeń RPE (28). Wg AREDS 5-letnie ryzyko przejścia w postać wysiękową w przynajmniej jednym oku w grupie kontrolnej wynosiło 1,3% u pacjentów z grupy 2, 18,3 % u pacjentów z grupy 3 i 43,9% w grupie 4 (10). (opis grup w: Tabela 1)

### 1.1.3. Postać wysiękowa

W tej postaci mamy do czynienia z neowaskularyzacją naczyniówkową dotyczącą obszaru plamki. Nieprawidłowe naczynia najczęściej rozwijają się podsiatkówkowo, dzieląc się na: postać ukrytą, występującą częściej, u około 80% chorych (CNV typu I według Gassa), i biorącą swój początek pomiędzy RPE a błoną Brucha, oraz postać klasyczną (CNV typu II), w której nieprawidłowe naczynia rozwijają się powyżej nabłonka barwnikowego. Istnieją również postaci mieszane oraz neowaskularyzacja typu RAP (*retinal angiomatous proliferation*, proliferacja naczynek siatkówki, inaczej CNV typu III), zgodnie z nazwą w fazie początkowej rozwijająca się w obrębie siatkówki (29). Postać ta objawia się często nagłym pogorszeniem widzenia, czasem znacznym, w skrajnych przypadkach nawet do poziomu widzenia ruchów ręki przed okiem, jeśli związana jest z krwotokiem do komory ciała szklistego.

W wAMD początkiem patogenezy schorzenia mogą być zaburzenia sieci naczyniowej naczyniówki: opisywane były przypadki utraty choriocapillar przy jeszcze nienaruszonej strukturze RPE. Nieprawidłowości błony naczyniowej, odgrywającej rolę odżywczą dla nabłonka barwnikowego, są przyczyną niedotlenienia RPE, a to prowadzi do nasilenia produkcji substancji angiogennych takich jak naczyniowy czynnik wzrostu śródbłonka (*vascular endothelial growth factor*, VEGF). To z kolei skutkuje wzrostem nowych naczyń w obrębie błony naczyniowej, czyli neowaskularyzacji naczyniówkowej. Utrata komórek naczyniówki może być jednocześnie czynnikiem inicjującym pojawianie się druzów, jako że dochodzi do sytuacji, w której zostaje zaburzone odprowadzanie produktów fagocytozy zachodzącej w RPE. Ostatecznym efektem tej kaskady jest obumieranie fotoreceptorów,

będące wynikiem zaburzeń dostarczania składników odżywczych, zalegania wynaczynionych poprzez ściany nieprawidłowych naczyń elementów morfotycznych oraz bliznowacenia (5).

#### **1.1.4. Zapobieganie**

Jedną z strategii zapobiegania rozwojowi AMD polega na modyfikacji diety. Szeroko zakrojone badania grupy AREDS wykazały, że zwiększona podaż luteiny i zeaksantyny związana jest z mniejszym ryzykiem progresji schorzenia. Wykazano również korzystny wpływ suplementacji antyoksydantów i minerałów takich jak witamina C i E, beta-karoten i cynk (10). Badano również suplementację kwasów omega, jako że są one składnikiem zewnętrznych segmentów fotoreceptorów. To i kolejne badania wykazały korzystny wpływ suplementowania kwasów DHA na progresję AMD (18).

Istotną jest również modyfikacja czynników ryzyka. Rezygnacja z palenia tytoniu, walka z otyłością i zwiększony wysiłek fizyczny powinny być rutynowo zalecane pacjentom z rozpoznaniem AMD (15).

### **1.2. Metody diagnostyki i monitorowania terapii obrzęku plamki związanego z wysiękową postacią AMD**

Diagnostyka AMD oraz ocena odpowiedzi na leczenie opierają się głównie na badaniach obrazowych siatkówki, jednak do ich składowych zaliczamy również podstawowe badania okulistyczne. Celem postawienia właściwego rozpoznania wykonuje się większość lub wszystkie z niżej wymienionych:

- badanie ostrości wzroku do dali i do bliży,
- test Amslera,
- badanie dna oka,
- optyczna koherentna tomografia (OCT) plamki,
- angiografia fluoresceinowa (AF),
- angioOCT,

- angiografia indocyjaninowa (ICGA),
- autofluorescencja (FAF),
- test Pelli-Robson,
- mikroperymetria.

Obecnie złotym standardem w diagnostyce wAMD nadal pozostaje angiografia fluoresceinowa, w praktyce jednak wykonuje się ją coraz rzadziej – często rozpoznanie możemy postawić już na podstawie OCT plamki, a ewentualne wątpliwości co do obecności błony neowaskularnej rozwiązać, wykonując nieinwazyjne badanie angioOCT, czyli OCT z opcją obrazowania przepływu krwi w naczyniach. I to właśnie konieczność dożylnego podania kontrastu, czyli inwazyjny charakter angiografii fluoresceinowej jest główną przyczyną, dla której monitorowanie terapii odbywa się najczęściej bez użycia tej metody badawczej.

Istotą diagnostyki oraz oceny odpowiedzi na leczenie wAMD jest obecność lub zmiana obrzęku siatkówki w postaci płynu śródsiatkówkowego (*intraretinal fluid, IRF*) oraz podsiatkówkowego (*subretinal fluid, SRF*), istnienie neowaskularyzacji podsiatkówkowej (CNV) oraz – w schemacie niekorzystnym dla pacjenta – pojawianie się i powiększanie obszarów zaniku fotoreceptorów czy blizny podsiatkówkowej. Monitorowanie wyżej opisanych cech charakterystycznych jest oceną odpowiedzi anatomicznej, niemniej ważne, jeśli nie ważniejsze, jest obserwowanie odpowiedzi funkcjonalnej, czyli jakości widzenia pacjenta: ostrości wzroku, wrażliwości na kontrast oraz widzenia barw. Więcej o różnicach między poprawą anatomiczną a funkcjonalną znajduje się w podrozdziale 1.3.4.

### **1.2.1. Badanie ostrości wzroku**

Jednym z pierwszych objawów zgłaszanych przez pacjenta ze zwyrodnieniem plamki związanym z wiekiem jest pogorszenie ostrości wzroku (7,8,27,28). Dlatego, choć nie jest to objaw specyficzny dla tej choroby, każdorazowo badanie pacjenta z podejrzeniem schorzenia plamki oraz w trakcie terapii czy obserwacji powinno być poprzedzone określeniem subiektywnej ostrości wzroku, najlepiej zarówno do dali, jak i do bliży, bo choć wiadomo, iż ta ostatnia jest pochodną ostrości wzroku do dali, to pogorszenie widzenia z bliskiej odległości może być pierwszym i najbardziej dokuczliwym dla pacjenta objawem subiektywnym. Typowo pacjent prezentuje nagle pogorszenie widzenia centralnego z wygięciem linii prostych

(metamorfopsje) lub ciemną plamą przed okiem (mroczek) – możliwe jest również współwystępowanie tych objawów (15).

Badanie przeprowadza się bez korekcji oraz z najlepszą korekcją (*best corrected visual acuity*, BCVA) przy użyciu wystandaryzowanych tablic. Do dyspozycji są tablice analogowe, podświetlane, elektroniczne i rzutniki. Do najczęściej stosowanych zalicza się tablice Snellena z optotypami w postaci liter, cyfr, e-haków, pierścieni Landolta czy obrazków dla dzieci, system logMAR opracowany na potrzeby Early Treatment Diabetic Study (ETDRS) oraz, według podobnych zasad, tablice Bailey-Lovie (30,31).

Badanie ostrości wzroku wymaga współpracy pacjenta, jako że jest badaniem subiektywnym. Podstawę do jego przeprowadzenia, zwłaszcza u pacjentów badanych po raz pierwszy oraz po zabiegach okulistycznych, stanowi badanie refrakcji, najczęściej wykonywane na autorefraktometrze. Opis procedury badania refrakcji oraz więcej o samym badaniu znajduje się w podrozdziale 1.4.

### **1.2.2. Test Amslera**

Test Amslera po raz pierwszy został opisany w 1947 r. przez Marca Amslera (32). Jest badaniem tanim, łatwym i powtarzalnym, a jego główną zaletą jest możliwość samodzielnego wykonania przez pacjenta w warunkach domowych – oprócz tradycyjnej analogowej wersji mamy obecnie do dyspozycji testy w formie elektronicznej; dostępne są również aplikacje na smartfony. Test bada 20° centralnego pola widzenia dla każdego oka osobno. Składa się z kratki o wymiarach 10 × 10 cm, z liniami pionowymi i poziomymi przecinającymi się co 0,5 cm. Każdy z powstałych w ten sposób 400 kwadratowych pól trzymany w odległości 28–30 cm przed okiem bada 1° pola widzenia. W centralnej części testu znajduje się punkt fiksacji. Pacjent, koncentrując się na tym punkcie, powinien zgłosić istnienie ewentualnych zaburzeń (metamorfopsji) w postaci wygięcia lub rozmazania linii tworzących siatkę czy mroczków (14).

Autorzy publikacji wskazują różną czułość dla testu Amslera; m.in. w badaniu Schucharda i wsp. z 1993 r. określono ją na poziomie 56%. W tym opracowaniu autorzy podkreślają, że w przypadku małych mroczków w polu widzenia (6° lub mniej) nawet 87% pozostało niewykrytych: 66% pacjentów z mroczkiem obejmującym dołek używało fiksacji ekscentrycznej (33). W innym opracowaniu autorzy określili czułość na 70%, specyficzność



zaś na 85,5% dla wykrycia neowaskularyzacji naczyńkowej; w kolejnym czułość wyniosła 86% (34,35).

Wadą testu Amslera jest brak możliwości uzyskania precyzyjnych, mierzalnych wyników zaburzeń centralnego pola widzenia. Dlatego też, mimo przydatności w diagnostyce wczesnych stadiów choroby plamki, nie ma on istotnego znaczenia w monitorowaniu progresji schorzenia (14). W praktyce warto też uwrażliwić pacjenta na zmiany przebiegu linii prostych znanych z życia codziennego, takich jak linia fug na ścianie czy blatu meblowego.

### **1.2.3. Badanie dna oka**

Badanie dna oka, najczęściej wykonywane w lampie szczelinowej przy użyciu soczewek Volka, jest podstawowym narzędziem diagnostycznym nie tylko w zwyrodnieniu plamki związanym z wiekiem, lecz także w każdym schorzeniu okulistycznym dotyczącym tylnego bieguna gałki ocznej.

W postaci suchej AMD typowym znaleziskiem w obrazie dna oka są druzy, nieprawidłowości RPE i obszary zaniku, w postaci późnej jest nim zanik geograficzny (GA). Druzy lokalizują się pomiędzy błoną Brucha a błoną podstawną RPE. Są to wielopostaciowe złożone zbudowane między innymi z fosfo- i glikoprotein, mukopolisacharydów, produktów stanu zapalnego (białek) i rozpadu komórek RPE. Z wiekiem ulegają przebudowie, zmieniając swój obraz morfologiczny; mogą również ulegać zwapnieniu (5). Według klasyfikacji AREDS druzy małe, poniżej 63  $\mu\text{m}$ , nie są związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia AMD. Dopiero druzy powyżej 65  $\mu\text{m}$  średnicy są już zaliczane do typowych dla obrazu chorobowego, a jeśli ich średnica przekracza 125  $\mu\text{m}$  i mają tendencję do zlewania się, wiążą się ze zwiększonym ryzykiem transformacji w postać wysiękową (15). Ocenie wielkości zmian druzowatych służy porównanie do naczynia żylnego na tarczy nerwu wzrokowego: 125  $\mu\text{m}$  odpowiada w przybliżeniu średnicy dużego naczynia żylnego w tej lokalizacji.

Progresja zmian w suchej postaci AMD prowadzi do powiększania się obszarów zaniku i przegrupowania RPE oraz do uwidocznienia leżących poniżej naczyń naczyńkowej.

W postaci wysiękowej dochodzi do tworzenia się błony neowaskularnej i rozrastania się nieprawidłowych naczyń penetrujących przez ubytki w RPE. Wysięk z naczyń gromadzi się początkowo pomiędzy RPE a siatkówką zmysłową, a później w wewnętrznych warstwach

siatkówki, co w badaniu dna oka widoczne jest jako obrzęk plamki. Można również zauważyć uniesienie nabłonka barwnikowego siatkówki (*pigment epithelial detachment*, PED), przerwanie i sfałdowanie RPE czy krwotoczki śródsiatkówkowe. Wysoce niekorzystnym rokowniczo objawem jest krwotok podsiatkówkowy, zwłaszcza obejmujący dołeczek. W fazie zejściowej widoczna jest blizna, czyli zwłóknienie podsiatkówkowe.

#### **1.2.4. Optyczna koherentna tomografia plamki**

Optyczna koherentna tomografia plamki (*optical coherent tomography*, OCT) jest obecnie podstawowym badaniem diagnostycznym w każdej postaci choroby plamki. W przypadku AMD wykonuje się ją rutynowo w procesie diagnostyki i monitorowania leczenia, ponieważ obrazując wszystkie warstwy siatkówki, ukazuje w zasadzie całość zmian związanych z chorobą i to już w bardzo wczesnej fazie schorzenia, co ma kluczowe znaczenie dla momentu włączenia leczenia, a co za tym idzie, rokowania.

##### **1.2.4.1. Zasada działania OCT**

OCT, obrazowo określane jako przyżyciowe badanie histologiczne, pozwala na uzyskanie wysokiej rozdzielczości skanów obrazujących przekroje centralnej części siatkówki. W OCT II generacji czyli czasowej (*time domain OCT*, TD-OCT) wizualizacja badanych struktur odbywa się na podstawie analizy światła odbitego od badanej struktury i odniesienia do wiązki referencyjnej. Obecnie najczęściej używane jest OCT spektralne (*spectral-domain OCT*, SD-OCT) lub z wykorzystaniem szybkich laserów strojonych (*swept source OCT*, SS-OCT) (28). Źródłem promieniowania jest superluminescencyjna dioda, która emituje światło o długości fali z zakresu 820–860 nm. W OCT spektralnym lub inaczej Fourierowskim (*Fourier domain OCT*, FD-OCT) analiza sygnału odbywa się w spektrografie z siatką dyfrakcyjną, a uzyskane widmo poddawane jest komputerowej transformacji Fouriera. W SS-OCT wiązka światła ma zmienną częstotliwość fali (wiązka strojona, inaczej przestrajalna) (36). W odróżnieniu od OCT domeny czasowej oba urządzenia cechują się bardzo dużą szybkością skanowania oraz dużą dokładnością odwzorowywania badanych struktur. Dzięki tak szczegółowym przekrojom siatkówki możemy coraz lepiej określać charakter schorzenia oraz

odpowieź na leczenie; nawet podział błony neowaskularnej na typy wcześniej diagnozowane według obrazu uzyskanego w angiografii fluoresceinowej jest obecnie możliwy na podstawie badania OCT.

Jest to jednak technologia wciąż dynamicznie się rozwijająca, dlatego też trwają rozważania nad prawidłowym nazewnictwem obrazowanych struktur. Wiadomo, iż hipo- i hiperreflektywne prążki widziane na przekrojowym skanie płamki nie odpowiadają bezpośrednio histologicznie znanym warstwom siatkówki: przynależność danej warstwy do konkretnego prążka zależy jedynie od jej reflektywności. Spaide i Curcio w artykule opublikowanym w 2013 r. w „Retina” podjęli próbę wyjaśnienia, czym w istocie są cztery najbardziej zewnętrznie widoczne hiperreflektywne pasma. Na podstawie analizy publikacji (podręczników i artykułów) z ostatniego stulecia oraz porównania wytworzonego schematu siatkówki z obrazem uzyskanym z SD-OCT stwierdzili, iż prawidłowo określone są pasmo pierwsze, najbardziej wewnętrzne (ELM) oraz czwarte, najbardziej zewnętrzne (RPE). Poczynili jednak zastrzeżenie, że struktura określana jako błona graniczna zewnętrzna (*external limiting membrane*, ELM) jest w rzeczywistości obszarem połączeń między fotoreceptorami a komórkami Muellera, nie tworzy więc faktycznej błony (granicznej czy jakiegokolwiek innej), a w przypadku RPE istnieje możliwość, że w skład ostatniego pasma wchodzi również błona Brucha lub też leżące niżej naczynia naczyniówki. Inna jest natomiast struktura pasma drugiego i trzeciego. Pasma drugie, wcześniej w literaturze określane jako granica między wewnętrznymi i zewnętrznymi segmentami fotoreceptorów, miałyby w rzeczywistości odpowiadać strefie elipsoidalnej, czyli bardziej zewnętrznie położonemu obszarowi wewnętrznych segmentów fotoreceptorów, bogatych w mitochondria. Pasma trzecie zaś to obszar połączeń między wyrostkami RPE i zewnętrznych segmentów fotoreceptorów (37).

Optyczna koherentna tomografia pozwala na wizualizację mikroarchitektury siatkówki w wysokiej rozdzielczości w postaci skanów przekrojowych lub przestrzennych. Możliwe jest wyznaczenie zarysów kompleksu błon neowaskularnych, jednak bez wglądu w ich wewnętrzną strukturę: nie ma możliwości precyzyjnego rozróżnienia komponenty naczyniowej, tkanki włóknistej, mas krwotocznych czy gęstego wysięku (15).

#### **1.2.4.2. OCT plamki w suchej postaci AMD**

Dominującym obrazem w suchym AMD są druzy i nieprawidłowości nabłonka barwnikowego siatkówki. Druzy uwidaczniają się jako uniesienia zlokalizowane tuż pod RPE o różnej reflektywności w zależności od rodzaju: niskiej do średniej w przypadku miękkich i wysokiej w przypadku druzów twardych. Zmiany w obrębie RPE to najczęściej hipertrofia i zanik.

Stan RPE może pośrednio wskazywać na stan leżących powyżej fotoreceptorów – autorzy badania opublikowane w 2009 r. w „Investigative Ophthalmology and Visual Science” podnoszą, iż może to być ważniejszy wskaźnik funkcji wzrokowych niż powszechnie używana centralna grubość siatkówki, jako że wielkość obszaru nieprawidłowego nabłonka barwnikowego była bezpośrednio związana ze spadkiem widzenia (38). Wiadomo również, że czułość siatkówki mierzona badaniem mikroperymetrycznym istotnie spada nad dużymi druzami i obszarami zaburzeń RPE (38).

#### **1.2.4.3. OCT plamki w wysiękowej postaci AMD**

Błona neowaskularna (CNV) widoczna jest w badaniu OCT jako obszar o zwiększonej reflektywności. W zależności od postaci występuje pod siatkówką zmysłową, pomiędzy RPE a fotoreceptorami (typ II wg Gassa, rzadziej występująca błona klasyczna; około 15–20% przypadków) lub pomiędzy błoną Brucha a RPE (typ I, częściej występująca błona ukryta). Możliwa jest również błona mieszana.

Ponadto, na podstawie obrazu neowaskularyzacji w badaniu OCT lub angiografii indocyjaninowej, wyróżnia się również typ III CNV, czyli naczyniakowatą proliferację siatkówki (*retinal angiomatous proliferation*, RAP), która swój początek bierze w splocie głębokim siatkówki. Dla tej postaci charakterystyczne są cysty zlokalizowane śródsiatkówkowo (*intraretinal cysts*, IRCs), krwotoczki oraz PED. Częstotliwość występowania RAP w publikacjach jest różna i wynosi od 5 do 28% (39); w badaniu Massacesi i wsp., w którym weryfikowano diagnozę neowaskularyzacji postawioną na podstawie AF przy zastosowaniu angiografii indocyjaninowej, występowanie RAP stwierdzono nawet w co czwartym przypadku CNV typu I (40).

Postacią wAMD stosunkowo rzadko spotykaną w populacji europejskiej, a jednocześnie najczęstszą wśród Azjatów, jest polipoidalna waskulopatia naczyńkowa (*polipoidal choroidal vasculopathy*, PCV), będąca szczególnym rodzajem neowaskularyzacji typu I, czyli ukrytej. W zależności od populacji częstotliwość występowania tej postaci ocenia się na 8 do 23 % (41–43). Punktem wyjścia jest błona neowaskularna zlokalizowana pod RPE, z charakterystycznie poszerzonymi naczyniami naczyniówki w postaci przypominającej polipy. Dla tej postaci typowe są dość rozległe krwotoki podsiatkówkowe zlokalizowane centralnie oraz w pobliżu głowy nerwu wzrokowego. W badaniu OCT charakterystyczne są liczne uniesienia nabłonka barwnikowego o zróżnicowanej wysokości z płynem lokalizującym się tuż powyżej, odwarstwiający siatkówkę zmysłową.

Cechami aktywności CNV w badaniu OCT jest obrzęk w postaci płynu zlokalizowanego śródsiatkówkowo (IRF) i / lub podsiatkówkowo (SRF). Charakterystyczne dla wAMD będą również krwotoki widoczne jako materiał o wysokiej refleksyjności, uniesienie nabłonka barwnikowego oraz przerwanie i sfałdowanie RPE, często będące niekorzystnym następstwem PED.

Na podstawie obrazu OCT możemy również dokonywać podziału błony neowaskularnej na błonę ukrytą i klasyczną, RAP oraz PCV. Dla CNV typu I w OCT charakterystyczne będzie nierównomierne pofałdowanie RPE o niewielkiej refleksyjności oraz płyn pod siatkówką sensoryczną. W miarę postępu choroby wzrasta wysokość uniesienia RPE i pojawia się, a później nasila ilość płynu śródsiatkówkowego. Możliwe jest również uwidocznienie surowiczego PED, który, choć często współwystępuje z ukrytą błoną neowaskularną, to jednak nie jest dla niej specyficzny. Jednym z możliwych wariantów jest też rzadko występująca neowaskularyzacja niema klinicznie, czyli błona uwidaczniająca się w postaci nieregularnego uniesienia i pofałdowania RPE, ale bez płynu pod siatkówką zmysłową (28).

Druga forma wAMD, rzadziej występująca błona klasyczna, w OCT uwidacznia się jako materiał o podwyższonej, ale zwykle niejednorodnej refleksyjności zlokalizowany powyżej nabłonka barwnikowego siatkówki. Ilość płynu podsiatkówkowego jest zwykle mniejsza niż w przypadku błony ukrytej na podobnym obszarze, ale nie jest to czynnik różnicujący.

W przypadku proliferacji pierwotnie śródsiatkówkowej, czyli RAP, w obrazie OCT wyróżnia się trzy stadia, z których najbardziej charakterystyczne jest stadium pierwsze, czyli obrzęk lokalizujący się wyłącznie śródsiatkówkowo w postaci niewielkich cyst (*intraretinal cysts*, IRCs), o stosunkowo niewielkim nasileniu, z towarzyszącymi krwotoczkami

śródsiatkówkowymi, które w OCT uwidaczniają się jako ogniska o zwiększonej refleksyjności. W dalszych stadiach dochodzi do penetracji nieprawidłowych naczyń przez RPE do leżącej poniżej naczyńki, co daje obraz bardziej już zbliżony do CNV typu I.

Dla PCV, czyli szczególnej postaci neowaskularyzacji ukrytej, charakterystyczne jest występowanie polipowato poszerzonych zakończeń naczyń, co można uwidocznic w obrazie *en-face* OCT, jednak do ostatecznego potwierdzenia rozpoznania w wielu przypadkach nadal konieczne jest wykonanie ICGA (44,45). Z uwagi na specyficzną morfologię, jedną z charakterystycznych zmian możliwych do uwidocznienia w OCT jest krwotoczne PED widoczne jako materiał o wysokiej reflektywności zlokalizowany pod RPE. Poniżej uniesionego nabłonka barwnikowego w miejscu występowania polipów można czasem zaobserwować obszar o średniej reflektywności, jednak jest to objaw nisko specyficzny i sam w sobie nie pozwala na jednoznaczne postawienie rozpoznania PCV (28).

Każda z postaci neowaskularyzacji w OCT charakteryzuje się narastającą w czasie aktywnością, która uwidacznia się w postaci zwiększającego się płynu podsiatkówkowego i śródsiatkówkowego, co prowadzi do wzrostu centralnej grubości siatkówki (*central retinal thickness*, CRT). Korzystną odpowiedzią na leczenie jest zmniejszanie się obrzęku, a w efekcie grubości siatkówki. Pozostawiona bez leczenia lub niereagująca na terapię / dany schemat leczenia, każda z postaci prowadzi do narastania obrzęku z następczą degeneracją fotoreceptorów oraz włóknieniem w obszarze neowaskularyzacji. Dochodzić może również do powstawania krwotoków w lokalizacji odpowiadającej nieprawidłowym naczyniom, przerwania i sfałdowania RPE (głównie w przypadku wysokich uniesień nabłonka barwnikowego) oraz do otorbienia się płynu, co uwidacznia się w postaci tubul i kanałków wewnątrz siatkówki. Obraz taki nie stanowi przesłanki do kontynuacji terapii – przeciwnie, szansa na poprawę widzenia w tym stadium jest minimalna i należy, wspólnie z pacjentem, rozważyć odstąpienie od leczenia (46).

### **1.2.5. Angiografia fluoresceinowa**

Angiografia fluoresceinowa jest badaniem dynamicznym, polegającym na obrazowaniu unaczynienia siatkówki poprzez zmianę wypełniania się naczyń żylnych i tętniczych dożylnie podanym kontrastem, czyli solą sodową floresceiny, która wykazuje żółtozieloną fluorescencję po wzbudzeniu światłem niebieskim. Jest to badanie inwazyjne – dożylnie podaje się do 5 ml

10% roztworu fluoresceiny, która szybko dociera do naczyń siatkówki. Fluoresceina w około 80% łączy się białkami osocza, głównie z albuminami i jest wydalana przez nerki w ciągu 24–36 godzin (47). Największą absorpcję wykazuje przy długości fali 465–490 nm, a szczyt emisji przy 520–530 nm, stąd rola filtrów: niebieski filtr pobudzający oraz żółty odcinający pozwalają uzyskać obraz fluorescencji barwnika.

Bezpośrednio po podaniu rozpoczyna się wykonywanie serii zdjęć dna oka przy wykorzystaniu fundus kamery. Badanie wykonuje się dla każdego oka osobno, dlatego dla badającego istotna jest informacja, czy podejrzewana patologia siatkówkowo-naczyniówkowa dotyczy obu oczu, czy też jednego. Wyróżniamy kilka faz badania: przedtętniczą, tętniczą, żylną oraz fazę późną.

Do zaburzeń fluorescencji zaliczamy fluorescencję nadmierną (hiperfluorescencja) i zmniejszoną (hipofluorescencja) oraz całkowitą blokadę fluorescencji. Do przyczyn hiperfluorescencji zaliczamy uszkodzenie bariery krew-siatkówka, a hipofluorescencji – zaburzenia przepływu lub blokowanie fluorescencji przez materiał taki jak krew, blizna czy ciało obce (48). Wśród form hiperfluorescencji późnej należy wymienić również przeciek wywołany zastojem fluoresceiny w tkance (*staining*) lub w obrębie nieprawidłowej przestrzeni anatomicznej (*pooling*). Obie formy obserwuje się nawet po 20 minutach od podania fluoresceiny, czyli w czasie, w którym każda stwierdzona fluorescencja jest objawem nieprawidłowym (z wyjątkiem blaszki sitowej, brzegów tarczy nerwu wzrokowego czy przeświecania twardówki).

### **1.2.5.1. Angiografia fluoresceinowa w suchej postaci AMD**

Dla suchej postaci AMD w obrazie angiograficznym charakterystyczna jest hiperfluorescencja typu ubytków okienkowych związana z brakiem RPE w lokalizacji odpowiadającej druzom twardym czy zanikom nabłonka barwnikowego (m.in. zanik geograficzny) oraz stopniowo narastająca hiperfluorescencja o wyraźnych granicach typowa dla druzów miękkich. Może się również pojawić blokowanie fluorescencji w miejscach zgromadzonej większej ilości materiału wypełniającego druzy miękkie – nawet mimo istniejącego poniżej ubytku RPE (46). Charakterystyczną cechą hiperfluorescencji w suchej postaci AMD jest jej nienarastanie w czasie (bądź niewielkie zwiększenie w przypadku druzów miękkich) i wyraźne granice.

### 1.2.5.2. Angiografia fluoresceinowa w wysiękowej postaci AMD

Angiografia fluoresceinowa w wAMD cechuje się hiperfluorescencją narastającą w czasie, o powiększających się granicach, pojawiającą się w zależności od typu błony neowaskularnej już w fazie wczesnej (CNV klasyczna lub typu II) lub w fazie późnej (CNV ukryta lub typu I). W angiografii fluoresceinowej przeciek klasyfikowany jest według lokalizacji (podołeczkowy, okołodołeczkowy, pozadołeczkowy) i według typu (błona klasyczna, ukryta lub mieszana). Podział ten w przeszłości miał znaczenie zarówno dla rokowania, jak i leczenia, jako że błona klasyczna charakteryzuje się między innymi szybszą progresją, a także lepszą odpowiedzią na terapię fotodynamiczną. Obecnie jednak, w dobie preparatów antyVEGF, istotne stają się inne kryteria pozwalające na ocenę odpowiedzi na leczenie i przewidywanie rokowania, głównie biomarkery oceniane w badaniu OCT, takie jak lokalizacja płynu czy obecność lub brak tylnego odłączenia ciała szklistego (*posterior vitreous detachment*, PVD) (15).

W przypadku błony klasycznej zwiększona fluorescencja pojawia się już w fazie tętnicznej i ma postać koronki o wyraźnych granicach, która przechodzi w fazach późniejszych w obraz intensywnej fluorescencji o granicach zatartych, będącej efektem przecieku barwnika przez ściany nowo powstałych naczyń i jego zastoju w obrębie odwarstwionej siatkówki zmysłowej. Intensywność fluorescencji w przypadku błony ukrytej jest mniejsza, pojawia się później i trudniej też określić zajmowany przez nią obszar. Charakterystyczna jest hiperfluorescencja o intensywności największej po mniej więcej minucie–dwóch od podania fluoresceiny, z rozlanym zastojem barwnika w fazie późnej.

Poza oceną rozległości i lokalizacji CNV u pacjentów z AMD możemy również uwidocznić inne fenomeny naczyniowe. Z intensywną, narastającą w czasie hiperfluorescencją o stałych granicach mamy do czynienia w przypadku odwarstwienia nabłonka barwnikowego siatkówki. Można również obserwować blokowanie fluorescencji przez krew i zwłóknienie podsiatkówkowe oraz w przypadku istotnego nagromadzenia melanosomów w miejscach przegrupowania RPE czy jego przedarcia i sfałdowania (28). To ostatnie zjawisko będzie widoczne we wczesnej fazie tętnicznej jako wypełnianie się odsłoniętych naczyń naczyniówki leżących poniżej, z następczą szybko narastającą hiperfluorescencją, wywołaną uszkodzeniem bariery krew-siatkówka. Granica rozdzielająca obszar hipofluorescencji (blokady) wywołanej zrolowanym RPE i opisanej hiperfluorescencji jest zwykle łatwa do prześledzenia (49).



Obrazem neowaskularyzacji podsiatkówkowej w badaniu AF może być również zastój fluoresceiny – zarówno *pooling*, jak i *staining*.

### 1.2.6. AngioOCT plamki

Badanie angioOCT (*optical coherence tomography angiography*, OCT-A), czyli OCT z obrazowaniem naczyń jest względnie nową opcją w diagnostyce okulistycznej. Komercyjnie dostępne jest od 2011 r. (pierwszy aparat angioVUE) i wciąż badane są nowe możliwości jego zastosowania. Obrazowanie naczyń krwionośnych opiera się na podstawie identyfikacji ruchu krwi w naczyniach, poprzez zastosowanie technologii SSADA (*split spectrum amplitude decorrelation angiography*), która umożliwia wyznaczenie naczyń siatkówki poprzez wykrywanie i pomiar ruchu krwinek w żyłach i tętnicach siatkówki. Dodatkowo technologia MCT (*motion correction technology*) wprowadza korekcję artefaktów ruchowych, dzięki czemu możliwe jest wyeliminowanie ruchu gałki ocznej, np. przy utracie fiksacji (36).

Badanie dzieli obrazowane struktury na cztery warstwy:

- spłot powierzchniowy (*superficial plexus*),
- spłot głęboki (*deep plexus*),
- zewnętrzna warstwa siatkówki (*outer retina*) – w warunkach fizjologicznych pozbawiona naczyń,
- naczyniówka (*choroid capillary*).

Dwie ostatnie warstwy są obiektem szczególnego zainteresowania w diagnostyce wAMD, jako że tam właśnie lokalizują się błony neowaskularne. Natomiast automatyczna segmentacja warstw naczyń krwionośnych, która pozwala na ich odrębną analizę, jest jednym z punktów przewagi OCT-A nad angiografią, która pozwala na zobrazowanie jedynie spłotu powierzchniowego, bez uwidocznienia spłotu głębokiego.

W postaci suchej widoczny jest spadek przepływu w choriocapillarach, typowo rozciągający się poza obszary atrofii widoczne w badaniu oftalmoskopowym. W przypadku postaci wysiękowej, czyli podstawowym zastosowaniu OCT-A dla AMD, możliwa jest jakościowa i ilościowa ocena błon neowaskularnych, ich klasyfikacja, obserwacja zmian w czasie (tzw. follow-up) oraz obliczanie indeksu przepływu (ocena mikrokrażenia) i strefy awaskularnej (50). Naczynia nieprawidłowe, w odróżnieniu od fizjologicznych, cechują się

nieregularnym przebiegiem i kalibrem, może również dochodzić do przerwania słupa krwi. Na stosunkowo niewielkim obszarze gęstość siatki nieprawidłowych naczyń może być bardzo duża, z shuntami, zakrętami i pętlami naczyniowymi.

Wśród zalet badania angioOCT należy wymienić krótszy czas badania niż w przypadku angiografii fluoresceinowej oraz nieinwazyjność, a zatem możliwość wykonania badania u pacjentów z przeciwwskazaniami do podania kontrastu (m.in. uczulenie na kontrast, niewydolność nerek, ciąża, karmienie piersią). W przeciwieństwie do AF, badanie angioOCT jest badaniem statycznym, a zatem charakteryzuje się stałością zmian w czasie. Brak jest również przesłania zaobserwowanych nieprawidłowości przez przeciek w późniejszych fazach. Cenna jest też możliwość obiektywnej oceny stref wzmożonego przepływu oraz obszarów braku perfuzji dzięki opcji zautomatyzowanego obliczania przepływu w zaznaczonym obszarze i jego powierzchni oraz możliwość pomiaru gęstości przepływu w poszczególnych warstwach. Powtarzalność badania i łatwość jego wykonania pozwala na analizę seryjną uzyskanych skanów. Prawdopodobnie w przyszłości, dzięki analizie parametrycznej opisanych zmian, będziemy mieli możliwość oceny właściwego momentu iniekcji.

Badanie to nie jest oczywiście pozbawione ograniczeń. Są to np. istotnie niższa jakość skanów w przypadku obniżonej przejerności ośrodków optycznych czy problem przy braku współpracy ze strony pacjenta – badanie wymaga dobrej fiksacji i utrzymania zadanej pozycji przez kilka minut, stąd na przykład oczopląs czy znacznie obniżona sprawność intelektualna często uniemożliwiają jego przeprowadzenie. Badanie nie pozwala także na ocenę siatkówki obwodowej – obecnie najszersze skany obejmują obszar  $8 \times 8$  mm, ale w przyszłości ma być możliwe wykonanie skanów  $12 \times 12$  mm celem szerszej oceny bieguna tylnego (36). W przypadku siatkówki ścięćzałej w przebiegu choroby interpretację badania mogą utrudniać artefakty rzutujące się z innych warstw, a w przypadku nietypowego ich przebiegu, np. w PED, zachodzi konieczność manualnej korekty warstw. Należy również zwrócić uwagę na sposób obrazowania przepływu – jako że polega on na wykrywaniu zmian między kolejnymi skanami, zachodzi możliwość przeoczenia bardzo powolnego przepływu.

### 1.2.7. Pozostałe badania

**Angiografia indocyjaninowa** (*indocyanine green angiography*, ICGA) – metoda diagnostyczna będąca niejako uzupełnieniem angiografii fluoresceinowej, jako że pozwala zobrazować naczynia naczyniówki słabo widoczne w badaniu AF. Ponieważ używany w niej barwnik (zieleń indocyjaniny) jest słabo absorbowany przez krew, RPE czy wysięki, można lepiej określić granice błony ukrytej. Jej przydatność jest wysoka m.in. w diagnostyce PCV, jednak z uwagi na inwazyjność oraz słabą dostępność stosuje się ją dość rzadko (47).

**Autofluorescencja** (*fundus autofluorescence*, FAF) – badanie polegające na rejestracji wzbudzonej emisji światła pochodzącej od naturalnie lub patologicznie występujących na dnie oka fluoroforów, z których najistotniejsza jest lipofuscyna. Jej akumulacja jest wyznacznikiem starzenia się siatkówki, jako że jest to produkt fagocytozy zewnętrznych segmentów fotoreceptorów – lipofuscyna gromadzi się w komórkach RPE w wyniku niekompletnej degradacji lizosomalnej. FAF pozwala na precyzyjne określenie granic atrofii geograficznej, która w badaniu manifestuje się jako obszar obniżonej autofluorescencji; hiperautofluorescencja natomiast wynika z nadmiernej akumulacji lipofuscyny w obrębie RPE. Możliwe jest również prześledzenie tych zmian w czasie. Jedną z zalet tej metody stanowi fakt, iż jest nieinwazyjna. Przydatna staje się zwłaszcza w diagnostyce suchej postaci AMD, pozwalając zobrazować obszary zaburzeń RPE (15,46,51).

**Mikroperymetria** – badanie tzw. plamkowego pola widzenia. Pozwala określić rodzaj i wielkość ubytków w centralnym polu widzenia. Poza diagnostyką schorzeń siatkówki centralnej stanowi dobre narzędzie przy rehabilitacji wzrokowej, pozwalając określić rodzaj możliwej do osiągnięcia fiksacji ekscentrycznej (52,53).

Istnieją również inne badania centralnego pola widzenia, takie jak mapowanie plamkowe (*macular mapping test*, MMT), perymetria szumów (*noise field perimetry*) czy aplikacja na smartfony o nazwie MultiBit Test (MBT), które mogą być pomocne w wyznaczeniu zaburzeń widzenia centralnego czy monitorowaniu jego zmian w miarę postępu choroby / leczenia. Ich wadą jest jednak ograniczona dostępność i brak dużych badań klinicznych określających ich przydatność (14).

**Test Pelli-Robson** – subiektywne narzędzie do badania poczucia kontrastu. Jest testem czułym, ale jego specyficzność w diagnostyce AMD jest niska, jako że za obniżenie poczucia kontrastu odpowiadać mogą również jaskra i inne patologie nerwu wzrokowego. Ponadto, wraz z

postępem choroby podstawowej, z uwagi na trudność z rozpoznawaniem optotypów, interpretacja wyników badania staje się coraz bardziej problematyczna (54).

### **1.3. Leczenie wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem**

Obecnie brak jest metod leczenia suchej postaci AMD o potwierdzonej skuteczności. Można mówić jedynie o wspomnianych wcześniej suplementach diety zalecanych wg AREDS, te jednak mają udowodnioną jedynie niewielką skuteczność w spowalnianiu progresji schorzenia. Możemy leczyć jedynie postać wysiękową przy użyciu dostępnych obecnie metod, takich jak preparaty przeciwko VEGF izoformy A (anty-VEGF-A) oraz terapii fotodynamicznej, będącej metodą wspomagającą w leczeniu szczególnych postaci AMD. Niestety, nawet mimo leczenia, większość pacjentów doświadcza choćby częściowego pogorszenia widzenia, będącego wynikiem różnego stopnia uszkodzenia siatkówki zmysłowej, bliznowacenia czy zaniku. Należy również podkreślić, iż obecne terapie są kosztowne i obciążające dla funkcjonowania pacjenta, jako że są przewlekłe i wymagają licznych wizyt kontrolnych; iniekcje doszkliskowe wiążą się również z ryzykiem zapalenia wnętrza gałki ocznej. Do istotnych kosztów społecznych zaliczyć należy również takie czynniki jak wcześniejsza utrata możliwości wykonywania pracy zarobkowej, urazy związane ze słabą ostrością wzroku oraz uzależnienie od pomocy osób trzecich czy depresja (25).

#### **1.3.1. Zasada działania preparatów antyVEGF**

Pierwsze próby leczenia wAMD nie przyniosły zasadniczego przełomu: ani laseroterapia, ani terapia fotodynamiczna (photodynamic therapy, PDT) po raz pierwszy zastosowana w latach dziewięćdziesiątych ubiegłego wieku nie dawały szans na istotną i trwałą poprawę widzenia, a ponadto cechowały się licznymi działaniami ubocznymi. Dopiero wprowadzenie do leczenia preparatów antyVEGF, czyli leków skierowanych przeciwko naczyniowemu czynnikowi wzrostu śródbłonna (*vascular endothelial growth factor*, VEGF) podawanych w iniekcji do komory ciała szklonego okazało się prawdziwą rewolucją terapeutyczną. Z opcji stosowanych poprzednio częściowe zastosowanie znajduje obecnie

jedynie PDT dołączane do terapii antyVEGF w przypadku idiopatycznej naczyniówkowej waskulopatii polipoidalnej (*idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy, iPCV*), będącej jedną z form wAMD oporną na leczenie iniekcjami w monoterapii (55).

Początek ery skutecznego leczenia formalnie przypada na rok 2004, kiedy to Agencja Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA) zarejestrowała pegaptanib (Macugen, Eyetech / Pfizer), jednak faktyczny przełom nastąpił dwa lata później, kiedy to FDA do leczenia dopuściła ranibizumab (Lucentis, Genentech Inc./ Novartis). Równolegle stosowany jest również bevacizumab (Avastin, Genentech Inc. / Roche), jest on jednak używany poza wskazaniami (off-label). W grupie produktów aktualnie zarejestrowanych w leczeniu wAMD od 2011 r. znajduje się również aflibercept (Eylea, Regeneron Pharmaceuticals, Bayer). Dzięki tym możliwościom terapeutycznym obecnie obserwuje się znaczący spadek niepełnosprawności spowodowanej prawną ślepotą wywołaną naturalnym przebiegiem wAMD w krajach rozwiniętych takich jak Dania (56), Izrael (57) czy Wielka Brytania (58).

Działanie preparatów antyVEGF opiera się na wiązaniu i unieczynnieniu czynnika wzrostu śródbłonna naczyń, wydzielanego przez komórki nabłonka barwnikowego siatkówki w warunkach niedotlenienia. Czynnikiem VEGF odpowiedzialny jest za powstawanie nowych naczyń, czyli angiogenezę, która leży u podstawy tworzenia się błon neowaskularnych w przebiegu wAMD. Jest to białko sygnałowe występujące w kilku izoformach: VEGF-A (najistotniejsza w wAMD), VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E (występująca u wirusów) oraz łożyskowy czynnik wzrostu (*placental growth factor, PIGF*). Wiązany jest przez trzy rodzaje receptorów: VEGFR-1, VEGFR-2 i VEGFR-3; w śródbłonku najważniejszą rolę odgrywa typ 2. VEGF wzmacnia mitozę i migrację komórek śródbłonna, istotnie zwiększa przepuszczalność ścian naczyń, wywołuje stan zapalny, wpływa na dojrzewanie nowych naczyń oraz zaburza funkcjonowanie nabłonka barwnikowego poprzez zwiększenie jego przepuszczalności. Preparaty skierowane przeciwko VEGF działają przeciwobrzękowo, przeciwzapalnie, zmniejszają przepuszczalność ściany naczyniowej i hamują angiogenezę. Jest to ich ogólna charakterystyka, jednak wiadomo, iż poszczególne substancje czynne dostępne w leczeniu różnią się między sobą i na tym między innymi opiera się ich różna skuteczność u danego pacjenta – a w związku z tym możliwość uzyskania pożądanego efektu terapeutycznego przy zmianie leku w przypadku braku odpowiedzi na terapię pierwszego rzutu. Poniżej pokrótce omówiono charakterystykę dwóch preparatów zarejestrowanych w leczeniu wAMD.

Ranibizumab jest fragmentem humanizowanego przeciwciała monoklonalnego działającego przeciw białku VEGF-A. Pozyskiwany jest w komórkach *Escherichia coli* przy

użyciu rekombinacji DNA. Przeciwciała to wiąże się z izoformą A białka VEGF, hamując w ten sposób jego działanie. Charakteryzuje się najmniejszą cząsteczką ze wszystkich trzech substancji czynnych (48 kDa; aflibercept 110 kDa, bevacizumab 150 kDa) i najszybszą eliminacją z krążenia ustrojowego.

Aflibercept jest białkiem rekombinowanym, zwanym białkiem fuzyjnym. Zbudowane jest ono z fragmentów receptorów dla VEGF (VEGFR-1 i 2) oraz części Fc ludzkiego przeciwciała klasy IgG. Produkowany jest przy użyciu techniki rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego. Działa jako receptor przynętowy (VEGF trap) wiążąc wszystkie VEGF-A oraz PlGF i cechuje się powinowactwem większym niż ich naturalne receptory. Ma to zapewniać długotrwały efekt działania i umożliwiać wydłużenie odstępów między kolejnymi iniekcjami.

Co ciekawe, wyniki badań in-vitro Yanga i wsp., opublikowane w 2014 r., pokazują zdolność ranibizumabu do wypierania afliberceptu z połączeń z VEGF – aflibercept natomiast, przy tych samych stężeniach, nie wykazywał istotnej zdolności do tej samej reakcji (59).

Skuteczność działania preparatów anti-VEGF zależy od postaci wAMD. W przypadku PCV rola antiVEGF jest znacząco mniejsza niż w przypadku CNV innego typu. Z badań wiadomo, iż barwienie VEGF w komórkach śródbłonna i stężenie VEGF w komorze ciała szklonego u pacjentów z PCV są istotnie niższe. Natomiast w przypadku RAP przeciwnie – VEGF wydaje się odgrywać kluczową rolę w patogenezie (15).

Obecnie preparaty antiVEGF w leczeniu CNV znacząco poprawiają lub stabilizują ostrość wzroku u zdecydowanej większości pacjentów. Ta istotna klinicznie skuteczność stała się przyczyną zastosowania terapii antiVEGF w innych schorzeniach, zarówno okulistycznych (m.in. retinopatia i makulopatia cukrzycowa, zakrzep żyły siatkówki, neowaskularyzacja tęczówkowa), jak i ogólnoustrojowych (nowotwory, choroby serca czy neurodegeneracyjne), które mają wspólne podłoże angiogenezy VEGF-A-zależnej (6).

### **1.3.2. Schemat leczenia wysiękowej postaci AMD**

W Polsce do leczenia wAMD zarejestrowane są dwa preparaty antiVEGF: Eylea i Lucentis. Trzecia substancja czynna, bevacizumab (Avastin), stosowana jest poza wskazaniami (*off-label*). Wszystkie jednak zaleca się podawać według podobnego schematu: trzy iniekcje wysycające podawane w odstępach miesięcznych, później, w zależności od odpowiedzi na

leczenie, odstępy między dawkami można wydłużać (60,61). Na świecie stosuje się trzy różne schematy dawkowania: schemat sztywny z comiesięcznymi iniekcjami, *pro re nata* (PRN), z podawaniem leku w momencie wychwycenia aktywności choroby oraz *treat-and-extend*, czyli wydłużanie odstępów między kolejnymi dawkami do uzyskania bezpiecznego okresu bez aktywności CNV. W kontekście uzyskania takich punktów końcowych jak BCVA oraz remisja obrzęku siatkówki wyrażonego centralną grubością siatkówki najbardziej optymalną strategią jest comiesięczne podawanie iniekcji, jednak kwestia bezpieczeństwa, możliwego większego ryzyka wystąpienia zaniku geograficznego oraz optymalizacji kosztów skłoniła badaczy do opracowania dwóch kolejnych, wymienionych wyżej schematów (26,62–67). Pacjenci będący przedmiotem zainteresowania niniejszej rozprawy kontrolowani byli w odstępach miesięcznych, iniekcje natomiast podawano w momencie zaobserwowania aktywności schorzenia, z zastrzeżeniem, by w przypadku terapii afliberceptem (Eylea) pierwszy rok terapii odbywał się wg schematu sztywnego, wg charakterystyki produktu leczniczego (ChPL), czyli po dawce wysycającej kolejne iniekcje podawano w odstępach dwumiesięcznych.

### 1.3.3. Rokowanie

Wg analizy badań ANCHOR i MARINA opublikowanej w *Ophthalmology* 2011 r., mimo leczenia u około 10% pacjentów dochodzi do pogorszenia ostrości wzroku definiowanej jako utrata powyżej 15 liter na tablicy ETDRS, natomiast u około 30–38% pacjentów udaje się uzyskać poprawę o ponad 15 liter. Widać zatem, że w większości przypadków mamy do czynienia ze spowolnieniem progresji schorzenia i utrzymaniem wyjściowej ostrości wzroku. Należy podkreślić, że analizowane wyniki dotyczyły pacjentów leczonych stosunkowo krótko, bo 24 miesiące oraz według rygorystycznego schematu comiesięcznych iniekcji. Należy zatem przypuszczać, że w realiach życia codziennego te statystyki są niestety zbyt optymistyczne dla osób leczonych. Przegląd doniesień publikowanych w 2016 r. w „*Romanian Journal of Ophthalmology*” wskazuje na konieczność utrzymania częstych kontroli i ścisłego monitorowania ponownej aktywności choroby – w takim przypadku jedynie szybkie wznowienie terapii (w przypadku schematu PRN) lub skrócenie odstępu między iniekcjami (schemat Treat and Extend) pozwala na utrzymanie początkowo uzyskanej poprawy widzenia (68). Do podobnych wniosków doszli Calvo i wsp.: w obserwacji 36-miesięcznej u pacjentów dobrze reagujących na podanie dawki wysycającej stabilne rezultaty (utrzymanie poprawy

widzenia) udało się osiągnąć przy podaniu siedmiu lub więcej iniekcji rocznie (66). Rosenfeld i wsp. dokonali porównania pacjentów, którzy zyskali 15 lub więcej liter, do grupy chorych, u których stwierdzono pogorszenie ostrości wzroku o 15 lub więcej liter na tablicy ETDRS. Porównanie dotyczyło pacjentów z wAMD, leczonych w badaniach klinicznych ANCHOR (AntiVEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularisation in AMD) i MARINA (Minimally Classic/Occult Trial of the AntiVEGF Antibody Ranibizumab In the treatment of Neovascular AMD). Po 24 miesiącach leczenia w schemacie comiesięcznym około 10% pacjentów z każdego z badań straciło 15 lub więcej liter; dla porównania, grupa osób, które zyskały 15 lub więcej liter, wynosiła odpowiednio 38% i 30%. Dla pacjentów, u których zanotowano opisywane pogorszenie BCVA, charakterystyczne były zaburzenia w obrębie RPE, zwłóknienie i brak przecieku w AF. Autorzy badania wysnuli wniosek, iż może to oznaczać konieczność ukierunkowania terapii podtrzymującej raczej na poprawę funkcjonowania RPE i fotoreceptorów, niż jedynie na wygaszaniu aktywności CNV (69).

Stwierdzono, iż do cech związanych z większą utratą widzenia zalicza się starszy wiek, większy obszar zmian patologicznych wyjściowo oraz lepsza ostrość wzroku – to ostatnie związane jest z istnieniem efektu progowego (*floor effect*), który nie pozwala w prosty sposób przeliczyć stopnia spadku ostrości wzroku w przypadku osób z wyjściową BCVA na poziomie liczenia palców lub niżej (26,69).

Dla porównania należy przytoczyć dane dotyczące naturalnego przebiegu choroby. Po dwóch latach obserwacji bez leczenia nieco więcej niż 75% pacjentów traci ponad 4 linie, a niecałe 65% ponad 6 linii na tablicy do badania BCVA (70). Podobne wyniki uzyskano w badaniu opublikowanym w „American Journal of Ophthalmology” w 1982 r. Po 21 miesiącach obserwacji ponad 70% oczu, mimo relatywnie dobrej wyjściowo ostrości wzroku (20/100 lub lepiej) było w stadium ślepoty prawnej (71). Wartym zauważenia jest fakt, iż oba zacytowane badania datowane są na lata 80. ubiegłego wieku – wprowadzenie preparatów antyVEGF spowodowało, że obserwowanie oczu nieleczonych na szczęście przeszło do historii.

Istotnym czynnikiem rokowniczym jest czas od momentu rozpoznania do włączenia terapii. Jeśli leczenie rozpoczęte jest do miesiąca od pojawienia się zaburzeń widzenia, szanse na poprawę ostrości wzroku są największe. Przedłużanie tego okresu obniża szanse pacjenta na uzyskanie istotnej poprawy (14).

Ocena odpowiedzi na leczenie jest również analizowana od strony zmienności genetycznej chorych z AMD. Propozycja klasyfikacji odpowiedzi na terapię opiera się na



polimorfizmie genowym. Na przykład obecność allelu APOE E-4 stwierdzano u osób nieco lepiej odpowiadających na iniekcje antyVEGF (lepsza końcowa ostrość wzroku) (72). Być może zatem farmakogenetyka będzie w przyszłości jedną ze składowych indywidualizacji leczenia chorych z AMD.

Porównanie danych obecnych oraz sprzed ery leczenia antyVEGF przedstawione jest w publikacji Colijna i wsp. Jako datę przełomową autorzy przyjęli 2006 r. Przed tą datą istotne pogorszenie widzenia stwierdzano u 54,2% pacjentów z rozpoznaną atrofią geograficzną i 79,8% z CNV. Od 2006 r. odsetek pacjentów słabowidzących z powodu GA w zasadzie pozostał bez zmian i wynosił 47,6%, natomiast istotnie zmniejszył się dla CNV: 66,2%. Podobną poprawę zaobserwowano w odniesieniu do liczby osób obuocznie słabowidzących: 120 z grupy liczącej 345 osób przed 2006 r. i 75 z 259 w latach późniejszych. Najbardziej zauważalna zmiana dotyczyła osób po 80. roku życia: 85 z grupy 175 osób i 46 ze 132-osobowej grupy, odpowiednio.

Autorzy badania pokusili się również o szacunkowe obliczenie liczby osób cierpiących na AMD w przyszłości. Przy założeniu niezmięniętej zapadalności na postaci wczesną i późną liczba chorych powinna wzrosnąć z 15 milionów z 2003 r. do 21,5 miliona w 2040 r. Liczba pacjentów ze zdiagnozowaną późną postacią może w tym samym czasie ulec podwojeniu i wzrosnąć z 2,7 miliona do 4,8 miliona (11).

W innym badaniu stwierdzono, iż z mniejszą poprawą BCVA związany jest starszy wiek, wielkość obszaru zajmowanego przez błonę neowaskularną oraz uniesienie nabłonka barwnikowego siatkówki. Z gorszym rokowaniem wiąże się również klasyczna postać CNV oraz występowanie zaniku geograficznego, natomiast u pacjentów z RAP zanotowano większy zysk VA. Kolejna obserwacja dotyczyła wyjściowej grubości siatkówki: pacjenci z CRT mieszczącym się w przedziale 325–425  $\mu\text{m}$  mieli najlepszą VA oraz największą szansę na poprawę ostrości widzenia o 3 lub więcej linii na tablicy ETDRS (73).

Uniesienie RPE było jedną z cech w badaniu OCT silnie związaną z mniejszą poprawą widzenia po leczeniu. Jedną z przyczyn takiego stanu rzeczy mógł być fakt, iż materiałem znajdującym się pod nabłonkiem barwnikowym mógł być krwotok, błona neowaskularna, druzy czy tkanka włóknista, czyli objawy nieprawidłowego funkcjonowania RPE. Podkreśla to rolę, jaką RPE może odgrywać w odpowiedzi na leczenie antyVEGF (73).

W 2014 r. w *Ophthalmology* opublikowano badanie Simandera i wsp. dotyczące parametrów morfologicznych istotnych dla poprawy ostrości wzroku w leczeniu wAMD. Stwierdzono istnienie korelacji zmian BCVA i CRT jedynie w fazie wysycenia. Obecność

płynu śródsiatkówkowego / cyst śródsiatkówkowo (*intraretinal cysts*, IRCs) w badaniu wyjściowym związana była z gorszą ostrością wzroku; efekt taki utrzymywał się przez całe badanie (okres obserwacji: 12 miesięcy). Natomiast nawrót IRCs nie wpływał dodatkowo na pogorszenie rokowania odnośnie do ostrości wzroku. Obecność płynu podsiatkówkowego (*subretinal fluid*, SRF) w badaniu wyjściowym nie wiązała się z negatywnym rokowaniem, ale jego pojawienie się w trakcie leczenia już tak. Ostatni z parametrów morfologicznych, czyli PED opisywane w badaniu wyjściowym było skorelowane z gorszym rokowaniem jedynie w przypadku współwystępowania z IRCs i SRF (74).

W 2016 r. w *Ophthalmology* opublikowano podobne badanie Waldsteina i wsp. dotyczące rokowniczych wartości morfologicznych cech siatkówki w badaniu OCT w zależności od stosowanego schematu leczenia wAMD ranibizumabem (po fazie wysycającej iniekcje comiesięczne lub co 3 miesiące). Stwierdzono, że czynnikami rokowniczymi zmiany ostrości wzroku po 12 miesiącach leczenia jest obecność lub brak płynu podsiatkówkowego, PVD, częstotliwość iniekcji oraz wyjściowa najlepsza skorygowana ostrość wzroku. Obecność płynu podsiatkówkowego oraz tylne odłączenie ciała szklistego związane były z podobną poprawą BCVA niezależnie od częstotliwości podawania ranibizumabu. Obecność płynu śródsiatkówkowego w badaniu wyjściowym była związana z gorszym rokowaniem co do poprawy BCVA, ale nie stwierdzono zależności rokowniczej między występowaniem IRCs a częstotliwością iniekcji. Istotną zmianę CRT obserwowano jedynie w fazie wysycenia; po tym czasie czułość wahań CRT jako markera zmiany ostrości wzroku była niska (75).

Należy podkreślić, że pożądanym efektem leczenia wAMD jest spadek, a wręcz całkowita resorpcja obrzęku siatkówki centralnej, a w efekcie poprawa ostrości wzroku. Wiadomo jednak, że nie zawsze mamy do czynienia z korelacją stanu anatomicznego i funkcjonalnego i trudno jest oceniać stopień zaawansowania schorzenia jedynie na podstawie jednego z parametrów (75).

Długotrwały obrzęk prowadzi do degeneracji fotoreceptorów i nabłonka barwnikowego siatkówki; w rezultacie możemy mieć do czynienia z sytuacją, kiedy mimo uzyskania dobrego efektu anatomicznego nie uzyskujemy poprawy funkcjonalnej, a zatem pacjent nie doświadcza lepszego widzenia nawet mimo całkowitej resorpcji obrzęku siatkówki. Stwierdzono też, że postępujące bliznowacenie podsiatkówkowe również w sposób mechaniczny niekorzystnie oddziałuje na warstwę sensoryczną siatkówki: jako że tkanka włóknista mechanicznie oddziela fotoreceptory od naczyńówki będącej dla nich źródłem

substancji odżywczych, w efekcie grubość błony podsiatkówkowej powiązana jest ze stopniem degeneracji fotoreceptorów (5).

Dlatego też istotne jest wczesne włączenie terapii: jeszcze przed wystąpieniem degeneracji siatkówki zmysłowej, ale również wspomaganie widzenia u pacjentów, u których mamy do czynienia z wyżej opisanym, niekorzystnym scenariuszem terapeutycznym. Takie wspomaganie możemy uzyskać, przepisując osobom słabowidzącym odpowiednią korekcję lub dobierając pomoce optyczne.

#### 1.3.4. Nowe terapie

Jedną z nowych możliwości, która wydaje się być bardzo obiecująca pod względem łatwości stosowania, jest podawanie leku w postaci kropli. Pazopanib jest małą cząsteczką inhibitora kinazy tyrozynowej, która łączy się z receptorem VEGF, i obecnie przyjmuje się go doustnie w terapii raka nerki. W badaniu klinicznym II fazy stosowanie kropli z pazopanibem w leczeniu wAMD przyniosło poprawę ostrości wzroku po 29 dniach terapii (76). Kolejnym lekiem o tej samej drodze podania jest OT-551, hydroksylamina, mająca zmniejszać uszkodzenie siatkówki poprzez usuwanie wolnych rodników i zmniejszenie stresu oksydacyjnego w leczeniu zaniku geograficznego, obecnie w II fazie badań klinicznych (77).

Lekiem, który zakończył badania III fazy, jest brolocizumab, czyli fragment humanizowanego przeciwciała przeciwko VEGF (izoforma A). W badaniach HAWK i HARRIER wykazało równoważność brolocizumabu w stosunku do afliberceptu (*non-inferiority*) pod względem końcowej ostrości wzroku, lepsze efekty anatomiczne w przypadku brolocizumabu oraz podobny profil bezpieczeństwa. Co warto podkreślić, w większości przypadków dawkowanie brolocizumabu zostało utrzymane na pierwotnie zakładanym poziomie (co 12 tygodni); aflibercept dawkuje w odstępach 8-tygodniowych (78). Producent brolocizumabu, firma Novartis, spodziewa się rychłej akceptacji przez FDA i planuje wprowadzenie leku do sprzedaży 2020 roku (79).

Interesującym rozwiązaniem może być system podawania leku przez port: port delivery system, PDS, Genentech. Jest to wszczepiany przez część płaską ciała rzęskowego implant z samozamykającą się silikonową zastawką, umożliwiającą napełnianie zbiornika; lek stopniowo dyfunduje do ciała szklistego przez porowatą półprzepuszczalną przegrodę wykonaną z tytanu. W badaniu LADDER, będącym badaniem drugiej fazy, porównywano PDS zawierający

ranibizumab w jednym z trzech stężeń (10 mg/ml, 40 mg/ml i 100 mg/ml) z comiesięcznym podawaniem 0,5 mg ranibizumabu. Jedynie najwyższe ze stężeń (100 mg/ml) okazało się równoważne z comiesięcznymi iniekcjami pod względem końcowej ostrości wzroku. Jednocześnie PDS z tym stężeniem leku wymagał ponownego napełnienia po średnio 15 miesiącach. Obecnie trwa badanie trzeciej fazy, ARCHWAY, mające wykazać równoważność opisywanego systemu podawania leku z comiesięcznymi iniekcjami ranibizumabu (80,81).

Obiektem zainteresowania badaczy jest również radioterapia. Niskie dawki promieniowania uderzają głównie w szybko dzielące się komórki nabłonka kompleksu neowaskularnego błony naczyniowej. Wiadomo, iż stosowanie radioterapii wiąże się z ryzykiem retinopatii popromiennej, stąd próby ograniczenia tego powikłania dzięki zastosowaniu brachyterapii – w badaniach klinicznych oceniana jest skuteczność i bezpieczeństwo wewnątrzgałkowych implantów strontu-90 (82).

Badane są również możliwości terapii genowej, na razie jednak dostępne są jedynie badania I fazy. Obiecujące mogą być wyniki badań z użyciem komórek macierzystych. Ich potencjał do różnicowania się w komórki fotoreceptorowe daje nadzieję dla chorych z zaawansowanym uszkodzeniem widzenia w przebiegu AMD – efekt taki uzyskano na razie w badaniach na szczurach (83).

Wspomnieć należy tu również o protezach siatkówkowych, będących w fazie intensywnych prac. Są to implanty wszczepiane podsiatkówkowo, które zastępują uszkodzone fotoreceptory i przewodzą impulsy wzrokowe do kory mózgowej. Mimo iż jest to technologia wysoce inwazyjna, rezultaty wszczepienia takich implantów u pacjentów z bardzo niską ostrością wzroku wydają się obiecujące (84).

## **1.4. Refrakcja układu optycznego gałki ocznej i jej rola w procedurze badania okulistycznego**

### **1.4.1. Układ optyczny oka**

Układ optyczny gałki ocznej budowany jest przez rogówkę wraz z filmem łzowym i soczewką oraz ośrodki, które z wymienionymi strukturami sąsiadują (85). Gałka oczna kształtem przypomina kulę o średnicy około 23,4 mm. Moc łamiąca całego układu optycznego wynosi średnio 58,6 dioptrii. Im mniejsza długość osiowa gałki ocznej, tym większa moc łamiąca (86).

Głównymi elementami układu o największej mocy optycznej są rogówka (moc 43,05 D) oraz soczewka (19,11 D w przypadku soczewki nieakomodującej). Moc łamiąca oka akomodującego wzrasta, w przypadku mocy uśrednionej, do 70,57 D.

Wiadomo jednak, że nie każde oko jest okiem miarowym. Moc układu optycznego oka może być różna, podobnie rzecz ma się z długością gałki ocznej. Przy danej mocy układu optycznego oraz długości gałki istnieje gdzieś na osi punkt, który charakteryzuje się tym, że przedmiot w nim umieszczony daje ostry obraz na siatkówce. Punkt ten określamy mianem punktu ostrości. Odwrotność wyrażonej w metrach odległości punktu ostrości to refrakcja oka, a jej miarą są dioptrie (D) (85).

Zrozumienie optyki oka ludzkiego stanowi złożone zagadnienie nie tylko z uwagi na mnogość składowych budujących układ optyczny, ale również na fakt, iż gałka oczna cechuje się dużą zmiennością osobniczą, a co za tym idzie, wymyka się najbardziej nawet precyzyjnym modelom matematycznym. Przykładem może być asferyczność rogówki i zmiana jej krzywizny nie tylko osiowo, ale również płaszczyznowo (spłaszczenie w kierunku rąbka), czy fakt, że środek optyczny soczewki jest zazwyczaj zdecentrowany w stosunku do środka optycznego rogówki, ten zaś nie zawsze pokrywa się z osią widzenia. Dlatego też przez lata powstawało wiele modeli układu optycznego, czego efektem są znane z podręczników optyki klinicznej modele Listinga, Dondersa, Tscherniga, von Helmholtza czy wreszcie Gullstranda. Ten ostatni, szwedzki profesor okulistyki i twórca lampy szczelinowej, za swoją pracę otrzymał w 1911 r. Nagrodę Nobla, jako że jego model uznano za najbardziej zbliżony do oka ludzkiego (87).

### 1.4.2. Wady refrakcji

Stan refrakcji określa się poprzez położenie obrazu przedmiotu znajdującego się w nieskończonej odległości od oka, przy założeniu, że obserwacja przedmiotu odbywa się przez oko nieakomodujące. Przedmiot utworzy ostry obraz pod warunkiem zogniskowania bezpośrednio na siatkówce, ogniskowanie przedmiotu przed lub za siatkówką daje obraz nieostry.

Miarowość oka (normowzroczność, emetropia) oznacza stan refrakcji, w którym równoległe promienie biegnące od odległego przedmiotu ogniskują się na siatkówce oka nieakomodującego – ognisko obrazowe układu optycznego oka emetropijnego nieakomodującego leży na warstwie fotoreceptorów siatkówki. Innymi słowy, oko miarowe skupia równoległą wiązkę promieni światła na warstwie fotoreceptorów bez akomodowania. Punkt dali oka emetropijnego znajduje się w nieskończoności. Wada refrakcji (niemiarowość lub ametropia) to określenie oznaczające stan, gdy punkt dali wzrokowej oka nie znajduje się w nieskończoności, a obraz powstający na siatkówce jest nieostry.

Jeśli gałka oczna jest zbyt długa lub jej ogniskowa zbyt krótka, ognisko obrazowe znajduje się przed siatkówką. Stan ten określamy mianem krótkowzroczności. Jeśli gałka oczna jest zbyt krótka lub jej ogniskowa zbyt długa, ognisko znajduje się za siatkówką. Stan ten określamy mianem nadwzroczności. Jeśli jedna z powierzchni układu optycznego zatracą symetrię obrotową, promienie krzywizn w różnych przekrojach różnią się. Mamy wtedy do czynienia z astygmatyzmem (niezbornością). Najczęściej za taki stan odpowiada zaburzenie krzywizn rogówki. Mówimy o astygmatyzmie krótkowzrocznym złożonym, jeśli oba ogniska leżą przed siatkówką, a o astygmatyzmie krótkowzrocznym prostym, jeśli jedno z ognisk leży na siatkówce, a drugie przed nią. Odpowiednio możemy mieć do czynienia z astygmatyzmem nadwzrocznym złożonym i prostym (86).

### 1.4.3. Procedura badania refrakcji

Pomiar refrakcji może odbywać się w sposób podmiotowy lub przedmiotowy.

Do pierwszej grupy zaliczamy metody takie jak procedura badania z użyciem szczeliny stenopeicznej szczelinowatej i podłużnej czy badanie z użyciem optometru (optometr barwny Roesslera, wielosoczewkowy, Badala czy Galileuszowy; dziś już w zasadzie niestosowane)

oraz pomiar refrakcji metodą Dondersa. Metoda ta, wprowadzona przez Franciscusa C. Dondersa w 1863 r., polegająca na doborze korekcji przy użyciu szkieł okularowych z kasety próbnej, w podręczniku *Optyka okulistyczna* Melanowskiego z 1950 r. została opisana jako niezastąpiona, jako że „jest to sposób badania będący wyrazem liczenia się ze zdaniem chorego” (88).

Refrakcja obiektywna (pomiar przedmiotowy) to pomiar wady wzroku za pomocą skiaskopii (retinoskopii) lub refraktometru.

Skiaskopia to metoda tania i obiektywna. Polega na obserwacji ruchu refleksu z dna oka wywołanego światłem rzutowanym na siatkówkę. Po raz pierwszy została zastosowana przez Fernanda Cuigneta w 1873 r. (89). Jej wadą jest krzywa uczenia – prawidłowa interpretacja wyników wymaga doświadczenia, a jest to metoda słabo rozpowszechniona w codziennej praktyce. Ma ona zastosowanie w badaniu osób niewspółpracujących, np. niemowląt i małych dzieci.

Obecnie u osób dorosłych do badania refrakcji najczęściej stosuje się pomiary przy pomocy autorefraktometru, a uzyskane wartości weryfikuje w padaniu podmiotowym. Autorefraktometr to urządzenie komputerowe wykonujące pomiar wady refrakcji. Jest badaniem szybkim, tanim i dość wygodnym dla pacjenta – wymaga jedynie przyjęcia pozycji siedzącej i unieruchomienia głowy w pozycji na wprost aparatu oraz fiksacji wzroku na znaczniku. Potencjalne błędy pomiaru wynikają z niewyłączonej akomodacji u dzieci i młodych dorosłych czy z trudności z uzyskaniem wyników u osób niewspółpracujących lub niemogących przyjąć i / lub utrzymać prawidłowej pozycji. Na pogorszenie jakości uzyskanych wyników wpływa też znaczne obniżenie przezierności ośrodków optycznych, takie jak intensywna zaćma czy zmętnienie rogówki oraz patologie gałki ocznej jak np. podwichnięcie soczewki czy odwarstwienie siatkówki.

#### **1.4.4. Zasada działania refraktometru**

Pierwotne refraktometry były obsługiwane ręcznie, wymagały rozszerzenia źrenicy i dużej współpracy ze strony badanego: na dno oka rzutowane było światło w postaci współśrodkowych krążków i przecinających je dwóch linii, który to rysunek badający miał za zadanie wyostrzyć; szkła potrzebne do dokładnego wyrzutowania rysunku oraz (ewentualnie) oś ich obrotu wyznaczały refrakcję układu optycznego (88).

Obecnie istnieje ponad sto typów autorefraktometrów, które działają się na zasadzie optometru, wykorzystując płynną zmianę wergencji wiązki w celu zneutralizowania wady refrakcji. Wergencja jest to kierunek rozchodzenia się wiązki po przejściu przez soczewkę. Wyróżniamy dywergencję (rozbieżność) i konwergencję (zbieżność) – są to wartości mierzalne. Jeśli promienie rozchodzą się z punktu, wergencja jest ujemna; jeśli zbiegają się do punktu – dodatnia.

Wergencja zmienia się odwrotnie proporcjonalnie do odległości od punktu przedmiotowego lub punktu obrazowego. Jej wielkość jej odwrotnością odległości. Najczęściej stosowane odległości w okulistyce to 4 m, 2 m, 1 m, 0,5 m, 0,33 m, 0,25 m i 0,2 m. Odwrotnościami tych odległości są odpowiednio 0,25 m<sup>-1</sup>, 0,5 m<sup>-1</sup>, 1 m<sup>-1</sup>, 2 m<sup>-1</sup>, 3 m<sup>-1</sup>, 4 m<sup>-1</sup> i 5 m<sup>-1</sup>. Za jednostkę stosowaną w zamian za metr odwrotny (m<sup>-1</sup>) przyjęto dioptrię (D).

W autorefraktometrze, zamiast stosowania wymiennej soczewki próbnej, umieszcza się pojedynczą soczewkę skupiającą w odległości ogniskowej od płaszczyzny okularów. Światło z obiektu do obserwacji znajdującego się po zewnętrznej stronie soczewki dociera do oka z różną wergencją (zerową, minusową, lub plusową), w zależności od pozycji obiektu. Wergencja wiązki w płaszczyźnie okularów może być więc płynnie zmieniana i jest wprost proporcjonalna do przesunięcia osiowego obiektu. Takie rozwiązanie stymuluje płynną zmianę mocy sferycznej soczewki próbnej (90).

## **1.5. Techniki pomiaru centralnej grubości siatkówki**

Obecność obrzęku plamki możemy oceniać w badaniu w lampie szczelinowej oraz na podstawie obrazu angiografii fluoresceinowej. Jest to jednak jedynie ocena jakościowa, bez możliwości analizy ilościowej; trudno jest również za pomocą tych metod badać dokładną progresję zmian. W tym celu najłatwiej posługiwać zmianą grubości siatkówki centralnej. Poniżej znajduje się zwięzły opis czterech technik badawczych pozwalających na uzyskanie pomiarów CRT.



### 1.5.1. Ultrasonografia

Do obrazowania siatkówki najbardziej przydatne są ultradźwięki o częstotliwości między 10 MHz a 20 MHz. Powierzchnie styku tkanek o różnych właściwościach akustycznych generują silne echo, zaś tkanki i struktury, które rozpraszają fale ultradźwiękowe, dają sygnał o niskiej echogeniczności. Przestrzenie płynowe, takie jak komora ciała szklanego czy cysty, nie odbijają, ani nie rozpraszają ultradźwięków. To wszystko sprawia, że istnieje znaczna różnica sygnału uzyskanego z obszaru obrzękniętej i prawidłowej siatkówki. Obraz uzyskuje się na podstawie serii A-skanów. Jest to jednak metoda o niskiej rozdzielczości: średnio 200  $\mu\text{m}$  w wymiarze osiowym i bocznym, oraz inwazyjna, jako że wymaga kontaktu z gałką oczną. Do jej zalet należy zaliczyć fakt, iż uzyskane obrazy nie są zależne od przezierności ośrodków optycznych, zatem można je uzyskać przy bardzo nawet istotnym zmętnieniu soczewki czy torebki soczewki lub przy krwotoku w komorze ciała szklanego (91).

### 1.5.2. Analizator grubości siatkówki

Analizator grubości siatkówki (Retinal Thickness Analyser, RTA), został zaprezentowany w 2000 r. przez firmę Talia Technology Ltd. Jego zasada działania opiera się na nieinwazyjnym laserowym systemie pomiaru grubości siatkówki zintegrowanym z fundus kamerą. Przy użyciu zielonego lasera (He-Ne) o długości fali 543 nm badany jest obszar siatkówki o wymiarach, w zależności od generacji aparatu, od  $2 \times 2$  do  $3 \times 3$  mm, rozdzielczość wynosi 50  $\mu\text{m}$ , a czas badania zawiera się w przedziale 200–400 ms. Badanie to cechuje się niższą niż w przypadku OCT czułością wykrywania obrzęku plamki (92,93).

### 1.5.3. Konfokalna skaningowa oftalmoskopia laserowa

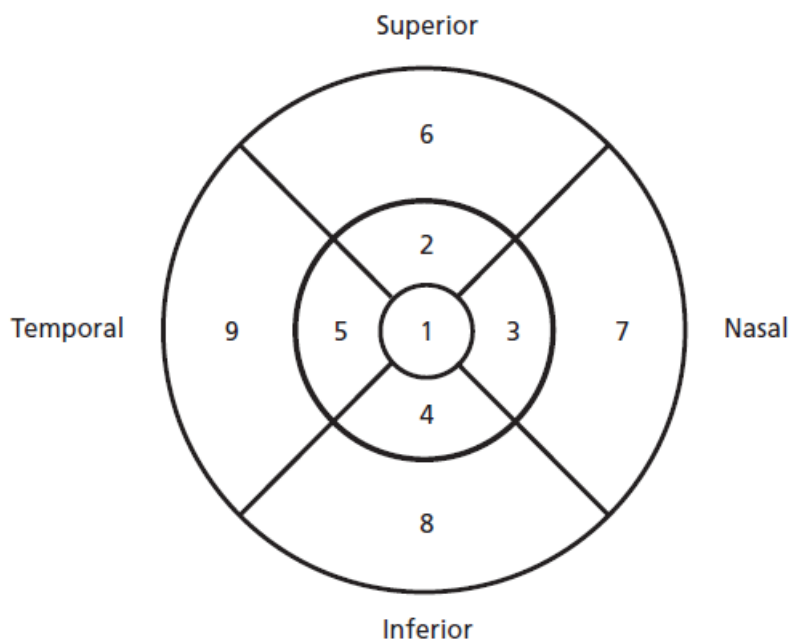
Przy użyciu konfokalnej skaningowej oftalmoskopii laserowej (*confocal scanning laser ophthalmoscope*, cSLO) trójwymiarowy obraz uzyskuje się poprzez laserowe skanowanie siatkówki w osi pionowej i poziomej. Możliwe jest użycie lasera o dowolnej długości fali, jednak zastosowanie znajduje głównie światło czerwone i podczerwone, jako że wraz ze wzrostem długości fali otrzymuje się głębszą penetrację tkanki. Obraz trójwymiarowy uzyskuje

się z nałożenia wielu dwuwymiarowych skanów pozyskanych z różnych głębokości. Mimo iż cSLO ma dobrą rozdzielczość boczną, porównywalną z fundus kamerą, rozdzielczość osiowa wynosi 150–300  $\mu\text{m}$ , co w istotny sposób obniża dokładność pomiaru grubości osiowej siatkówki (53).

#### **1.5.4. Optyczna koherentna tomografia siatkówki (OCT)**

OCT jest obecnie bardzo rozpowszechnioną techniką: do jej zalet należy krótki czas trwania badania, nieinwazyjność oraz wysoka jakość uzyskanych skanów. Ponadto, dzięki dostępnemu oprogramowaniu, możliwe jest dokonywanie analizy porównawczej zmian w czasie oraz tworzenie map 3D obrazujących nie tylko warstwę siatkówki i leżącą poniżej naczyniówkę, ale również obszar pogranicza szkliskowo-siatkówkowego.

Przed erą OCT przekroje siatkówki możliwe były tylko na podstawie badania USG. Mimo wielu różnic między badaniami zachowano podobną terminologię w określaniu obrazowania dostępnego w OCT: odbicie sygnału obrazujące głębokość tkanek określa się mianem A-skanów, a zbiór tych ostatnich tworzących przekroje poprzeczne – mianem skanów B. Wprowadzenie OCT poprawiło rozdzielczość osiową o dwa rzędy wielkości, pozwalając na uwidocznienie *in-vivo* struktur wcześniej obserwowanych jedynie w badaniu histologicznym. Obrazowanie warstw siatkówki oraz pomiary grubości obliczane są na podstawie przekrojów poprzecznych (*cross-sectional skans*) przy użyciu oprogramowania wyznaczającego wewnętrzne i zewnętrzne granice siatkówki. Pomiary wykonywane są dla każdego A-skanu, jednak uzyskany wynik sprowadzony jest do 9-obszarowej mapy siatkówki z centrum w dołączku, początkowo opracowanej na potrzeby ETDRS (94), później użytej w badaniach AREDS (95).



Rysunek 1. Mapa siatkówki centralnej według ETDRS / AREDS. Wewnętrzny okrąg ma średnicę 1 mm, środkowy 3 mm, a zewnętrzny 6 mm.

Tabela 3. Porównanie rozdzielczości osiowej i bocznej różnych metod pomiaru CRT

Metoda	Rozdzielczość osiowa ( $\mu\text{m}$ )	Rozdzielczość boczna ( $\mu\text{m}$ )
USG (skan B)	150 – 200	250 – 500
OCT (cross-section)	2 – 15	10 – 20
RTA	50	380
cSLO	150 – 300	10 – 20

## 1.6. Znaczenie ostrości wzroku dla funkcjonowania pacjenta

Chociaż nie istnieje górna granica ostrości wzroku, przyjmuje się, że tak zwaną pełną ostrością cechuje się osoba, która jest w stanie z odległości 5 metrów przeczytać wszystkie optotypy na tablicy Snellena z ostatniej, dziesiątej linii. Taką ostrość wzroku zapisuje się jako 1,0, 5/5 lub 20/20. Obniżenie ostrości wzroku poniżej 20/40 utrudnia czytanie drobnego druku i precyzyjną pracę z bliskiej odległości. Ostrość wzroku poniżej 20/60 zwykle związana jest z istotnym obniżeniem jakości funkcjonowania wzrokowego: pacjenci zgłaszają trudności z

czytaniem, rozpoznawaniem twarzy czy prowadzeniem samochodu (96). Osoby BCVA lepszego oka mieszczącą się w przedziale 0,11–0,3 zalicza się do grupy osób z lekkim stopniem niepełnosprawności; stopień umiarkowany to BCVA między 0,06 a 0,1, zaś niepełnosprawność znacznego stopnia równoznaczna jest z ostrością wzroku poniżej 0,05 (97). Ten ostatni stan uznawany jest za prawną ślepotę między innymi przez Światową Organizację Zdrowia (World Health Organisation, WHO) (98).

Podział osób słabowidzących wg Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób wersja 10 ICD-9 (5 kategorii) (99):

- umiarkowane upośledzenie wzroku: BCVA lepszego oka od 20/60 do 20/160,
- ciężkie upośledzenie wzroku: BCVA lepszego oka od 20/160 do 20/400 lub zawężenie pola widzenia do 20 stopni lub mniej,
- głębokie upośledzenie wzroku: BCVA lepszego oka 20/400 do 20/1000 zawężenie pola widzenia do 10 stopni lub mniej,
- całkowita utrata wzroku do bliży: upośledzenie wzroku: BCVA lepszego oka 20/1250 lub gorsza,
- całkowita ślepota: brak poczucia światła.

Wśród przyczyn znacznego upośledzenia wzroku wymienia się:

- wysokie wady refrakcji, zwłaszcza krótkowzroczność wysoką (myopia alta, krótkowzroczność powyżej 10D),
- nieregularne zniekształcenia powierzchni łamiących, stożek rogówki, stożek soczewki,
- zmniejszenie przejrzystości ośrodków optycznych (zmętnienie rogówki, zaćma, zmętnienie ciała szklanego),
- nieprawidłowości nerwu wzrokowego,
- nieprawidłowości siatkówki (86).

Słaba ostrość wzroku jest czynnikiem ryzyka upadków – według większości badań pacjenci słabowidzący ulegają im dwukrotnie częściej. Pogorszenie widzenia odpowiada za około ¼ do nawet połowy wszystkich upadków. W obliczu tych statystyk podkreślenia wymaga fakt, iż u około 70% pacjentów w starszym wieku niska ostrość wzroku może być wywołana przyczynami odwracalnymi, takimi jak nieskorygowana wada refrakcji czy zaćma (100).

Obniżona ostrość wzroku u osób starszych ma negatywny wpływ na ich samodzielne funkcjonowanie, włączając w to mniej efektywne korzystanie ze środków pomocy społecznej, częstsze upadki i złamania, gorsze ogólne samopoczucie i większą śmiertelność (101). Osoby słabowidzące zgłaszają istotnie gorsze samopoczucie w odniesieniu do zdrowia fizycznego, ograniczeń zdrowotnych i problemów emocjonalnych (102). Pogorszenie widzenia zajmuje trzecie miejsce, po chorobach reumatycznych i chorobach serca, na liście schorzeń, które powodują, iż osoby powyżej 70. roku życia wymagają stałej pomocy osób trzecich w codziennych czynnościach (103). Ponieważ osoby powyżej 65. roku życia są najbardziej narażone na pogorszenie widzenia w porównaniu do innych grup wiekowych oraz biorąc pod uwagę przewidywane zwiększenie odsetka osób starszych w populacji (dla przykładu w Stanach Zjednoczonych przewidywana liczba osób powyżej 65. roku życia ulegnie podwojeniu między rokiem 1995 a 2030 (102)), można się spodziewać, iż społeczne koszty słabego widzenia będą stale wzrastać. Podobnie, dla populacji polskiej, na starzenie się społeczeństwa wskazuje Latałska i wsp. w artykule z 2013 r. (13).

Jakość życia osób z AMD jest istotnie gorsza od osób w podobnym wieku nieobciążonych tym schorzeniem i porównywalna z jakością życia pacjentów z chorobami przewlekłymi takimi jak choroby reumatyczne, POChP czy AIDS (96). Obniżenie jakości życia pacjentów z AMD jest porównywalne lub nawet wyższe niż to spowodowane chorobami sercowo-naczyniowymi czy udarem (104). Ponadto wiadomo, iż depresja dotyka 8–16% osób starszych; wśród pacjentów z AMD ten odsetek może sięgać nawet od 32,5 do 44,4% (104). Jest to zjawisko tym bardziej niekorzystne, że nieleczona depresja może obniżać skuteczność terapii pozostałych schorzeń (104). Natomiast lepsze funkcjonowanie wzrokowe oceniane w teście NEI VFQ-25 (National Eye Institute Visual Function Questionnaire) zmniejszało ryzyko depresji niezależnie od ostrości wzroku i czasu trwania AMD (104), co pokazuje, iż nie tylko dla samej poprawy jakości widzenia warto tę jakość życia podnosić.

W ciągu 5 lat do 5% pacjentów z wczesną postacią AMD zanotuje progresję do postaci późnej. Odsetek ten w ciągu 15 lat wzrasta do 15%. W przypadku nieleczonego wysiękowego AMD może wynosić 1 do 3 linii na tablicy ETDRS w ciągu 3 miesięcy i nawet do 4 linii w ciągu roku. Spadek ostrości wzroku o 3 linie to spadek rozdzielczości kątowej oka o połowę, co oznacza, że widziany przez pacjenta symbol musi być dwukrotnie większy, aby był on w stanie go odczytać (15).

W pracy Scotta i wsp. badano, jakie funkcje wzrokowe u pacjentów z AMD wpływają na sprawność posługiwania się komputerem. U wszystkich uczestników badania sprawdzano ostrość wzroku na tablicach ETDRS, poczucie kontrastu testem Pelli-Robson, oboczne pole

widzenia przy użyciu programu Estermana na perymetrze zautomatyzowanym i widzenie barwne testem Farnsworth D-15. Uczestnicy mieli do wykonania zadania polegające na identyfikacji i zaznaczeniu ikon znanych z systemu operacyjnego Windows. Badana była dokładność oraz szybkość wykonania poleceń. Stwierdzono, iż ostrość wzroku i poczucie kontrastu w lepszym oku, średnia ważona poczucia kontrastu i zaburzenia widzenia barwnego są istotnie skorelowane z dokładnością wykonywanych zadań. Ostrość wzroku lepszego oka, średnia ważona ostrości wzroku i zaburzenia widzenia barwnego są istotnie skorelowane z szybkością wykonywania zadań przy pracy z komputerem (54).

Badania Scotta i wsp. oraz Mangione i wsp. pokazują, iż w wielu aspektach funkcjonowania wzrokowego bardzo istotne są parametry (ostrość wzroku, poczucie kontrastu czy widzenie barwne) lepszego oka – nawet bardzo niska ostrość wzroku drugiego oka nie wpływa istotnie na obniżenie poczucia jakości życia chorego (53,54). Zwyródnienie plamki związane z wiekiem powoduje istotne pogorszenie jakości życia i jest ściśle skorelowane ze stopniem spadku widzenia w oku lepiej widzącym (105). Z drugiej strony wiadomo jednak, że pacjenci z pełną ostrością wzroku lepszego oka (20/20) i zaawansowanym AMD w drugim oku zgłaszają obniżenie jakości życia proporcjonalne do stopnia zaawansowania zmian oka gorzej widzącego (106). Istnieje istotna statystycznie różnica w funkcjonowaniu wzrokowym między pacjentami z wAMD dotyczącym jednego a obu oczu, przy czym ci ostatni mają znacznie niższe wyniki w badaniu jakości życia. Jednocześnie, im dłużej pacjent żyje ze słabym widzeniem, tym lepiej się do tego stanu adaptuje, jednak nie jest to związek liniowy (105). Ponadto pacjenci z AMD mogą doznawać postępującego pogorszenia funkcji wzrokowych mimo stabilnej centralnej ostrości wzroku (106). W badaniu Kiss i wsp., w którym oceniano zmiany w SD-OCT i ich wpływ na funkcjonowanie wzrokowe u pacjentów z wAMD leczonym ranibizumabem, badano m.in. ostrość wzroku oraz czułość siatkówki mierzoną przy pomocy mikroperymetrii. Stwierdzono rozbieżność między tymi parametrami: mimo istotnej poprawy BCVA po leczeniu nie zanotowano towarzyszącego zwiększenia czułości siatkówki. Stwierdzono, że dobra centralna ostrość wzroku, z uwagi na efekt adaptacji występujący u pacjentów słabowidzących (m.in. fiksacja ekscentryczna), nie musi oznaczać poprawy czynności wzrokowych wyższego rzędu takich jak np. czytanie (38).

## **1.7. Korekcja oraz pomoce optyczne możliwe do zastosowania u pacjentów z wadą refrakcji i schorzeniami plamki**

Obszar plamkowy ma największą w całej siatkówce gęstość fotoreceptorów, dzięki czemu umożliwia rozpoznawanie subtelnych detali, takich jak szczegóły twarzy, cyferblat zegarka czy ekran komputera i telefonu komórkowego. Progresa zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem skutkująca upośledzeniem widzenia centralnego, nawet przy zachowanym widzeniu obwodowym, powoduje znaczne pogorszenie jakości życia, prowadząc do spadku samodzielności osoby dotkniętej AMD. Jeśli na chorobę podstawową nakłada się wada refrakcji, bardzo istotne jest jej skorygowanie, aby w miarę możliwości poprawić komfort życia pacjenta.

Słabe widzenie definiowane jest jako pogorszenie widzenia nieodwracalne i niepoddające się korekcji okularowej, soczewkowej czy interwencji chirurgicznej oraz wpływające na codzienne funkcjonowanie danej osoby (107). Stan ten skłania pacjentów do szukania pomocy specjalisty. Z publikacji wiadomo, iż najczęstszą przyczyną wizyt u okulisty jest dobór korekcji – nawet 60% pacjentów zgłaszających się na badanie skarżyło się na trudności z czytaniem; na drugim miejscu znalazły się, podawane przez zaledwie 5% pacjentów, trudności z prowadzeniem samochodu (101,108–110). Wiadomo również, że u większości pacjentów możliwe jest zastosowanie standardowych metod korekcji, czyli indywidualnie dobranych okularów bądź soczewek kontaktowych, co pozwala wyrównać wady refrakcji takie jak krótkowzroczność (myopia), nadwzroczność (hyperopia), astygmatyzm czy starczowzroczność (presbiopia). Same wady refrakcji zostały szerzej opisane w rozdziale 1.4.2. Osoby starsze, a takich dotyczy niniejsza rozprawa, zwykle potrzebują innej korekcji do dali i do bliży, zatem w przypadku kombinacji wady refrakcji oraz braku bądź istotnej niedomogi akomodacji częste jest używanie dwóch (lub więcej) par okularów lub korekcji progresywnej.

Stosowanie korekcji poprawia komfort życia, ułatwia wykonywanie codziennych czynności czy obowiązków w pracy, a w przypadku osób z wysokimi wadami wzroku stanowi swoistą protezę – pacjent z krótkowzrocznością powyżej 10 Dsph bez korekcji funkcjonuje jak osoba niewidoma. Osoby słabowidzące osiągają istotnie niższe wyniki w ocenie funkcjonowania fizycznego oraz ograniczeń życiowych powodowanych przez fizyczne i psychiczne problemy w porównaniu do ogólnej populacji w tym samym przedziale wiekowym (102).

Są jednak pacjenci słabowidzący, u których skorygowanie wady refrakcji pozwala jedynie na częściową poprawę widzenia. U takich osób należy rozważyć dobór specjalistycznych pomocy optycznych oraz rehabilitację wzrokową. Często takie połączenie umożliwia pacjentom powrót do samodzielnego życia, a nawet kontynuowanie pracy zawodowej (111). Pomoce optyczne od podstawowej korekcji różnią się m.in. znacznym powiększeniem, zastosowaniem wysokich mocy optycznych oraz często optyką wysokiej jakości (112).

Ze względu na specyfikę działania nie istnieje jeden uniwersalny przyrząd optyczny do wszystkich zastosowań. Pacjenci, którzy zaakceptowali pomoce optyczne dla osób słabowidzących, potrzebują zwykle różnych rozwiązań w zależności od wykonywanej czynności: czytanie, oglądanie TV, prace precyzyjne z bliskiej odległości, patrzenie w dal na obiekt statyczny, patrzenie w dal na obiekt ruchomy. Pełne wykorzystanie pomocy optycznych może oznaczać korzystanie nawet z pięciu przyrządów do różnych zastosowań.

Pomoce optyczne możemy podzielić w zależności od odległości, do jakiej są używane (bliź, odległość pośrednia, dal, nieskończoność), ich wielkości (stacjonarne, przenośne), sposobu dopasowania (jedno lub obuoczne), działania (analogowe lub elektroniczne) czy użytkowania (stojące/leżące lub trzymane w ręce). Każdy z przyrządów ma swoje wady i zalety i niestety żaden nie cechuje się uniwersalnością. Cechą wspólną jest jednak konieczność dopasowania ich przez specjalistę zajmującego się doбором pomocy optycznych oraz odpowiedniego przeszkolenia, jako że często do ich optymalnego wykorzystania wskazane jest użytkowanie w odpowiednich warunkach (np. oświetlenie o odpowiedniej mocy i ukierunkowaniu czy odległość od obserwowanego obiektu) (112,113).

Wiadomo, iż pacjenci słabowidzący często odnoszą istotną korzyść ze zmiany korekcji i doboru odpowiednich pomocy optycznych. Podstawą przepisania właściwej korekcji czy doboru pomocy optycznych jest badanie refrakcji (102). W odniesieniu do tematyki rozprawy istotna jest stabilność refrakcji. Jeśli bowiem w trakcie leczenia wAMD będzie się ona zmieniać, dobór tak korekcji okularowej czy soczewkowej, jak również pomocy optycznych należałoby przełożyć w czasie do momentu uzyskania stabilizacji stanu plamki, aby nie narażać pacjenta na niepotrzebne koszty. Jest to istotne zwłaszcza w temacie pomocy optycznych, które w większości przypadków podlegają refundacji tylko raz na pięć lat. Jeśli jednak refrakcja pozostaje stabilna mimo leczenia, nie należy zwlekać z doбором, zwłaszcza że, jak wspomniano powyżej, najbardziej satysfakcjonujące efekty korzystania z pomocy optycznych osiąga się z czasem, po okresie adaptacji do nowego funkcjonowania wzrokowego. Wydaje się



jednak, że w przypadku pacjentów leczonych z powodu wAMD wielu okulistów skłania się ku opóźnianiu doboru korekcji, czy pomocy optycznych, wyczekując momentu ustabilizowania się refrakcji.

Funkcjonowanie wzrokowe to zdolność do wykonania zadań ważnych dla danej osoby (w tym dla codziennego funkcjonowania), w przypadku których istotne jest użycie narządu wzroku. Jest to pojęcie szersze niż „ostrość wzroku”, która jest jedynie jedną ze składowych funkcjonowania wzrokowego. Innymi istotnymi parametrami tej ostatniej są również: wrażliwość na kontrast, widzenie barwne, czułość pola widzenia, widzenie przestrzenne oraz widzenie obuoczne. Okuliści mają tendencję do oceny stopnia upośledzenia widzenia na podstawie badania w oparciu o tablice Snellena lub logarytmiczne (logMAR). Centralna ostrość wzroku, choć dostarcza istotnych informacji, nie pozwala jednak na pełną ewaluację wzrokowego funkcjonowania danego pacjenta (105). Istnienie innych metod oceny takich jak wrażliwość na kontrast, widzenie barwne czy widzenie przestrzenne pokazuje, że ostrość wzroku jest raczej jednym z aspektów funkcjonowania wzrokowego niż całościową jego oceną (106).

Do gabinetów rehabilitacji wzrokowej pacjenci zgłaszają się po pomoc, jeśli dochodzi do upośledzenia ich funkcji wzrokowych, a nie jedynie ostrości wzroku. Przykładem może być starsza osoba z obniżoną ostrością wzroku spowodowaną rozwojem zaćmy jądrowej. Badanie wzroku na tablicach do dali zapewne wykaże spadek BCVA nawet do poziomu umiarkowanego upośledzenia wzroku. Jednak myopizacja, czyli nasilenie krótkowzroczności związane z zaćmą o typie jądrowym, skutkuje często refrakcją układu optycznego oka o typie krótkowzroczności pozwalającej na sprawne czytanie czy pracę z bliskiej odległości (szydełkowanie, obsługa ekranu telefonu, majsterkowanie). Biorąc zatem pod uwagę zapotrzebowanie wzrokowe pacjenta w starszym wieku, czyli często niewygórowane wymagania odnośnie do widzenia dali oraz potrzebę optymalnego widzenia bliży, można założyć, że do momentu intensywnego zmętnienia soczewki osoba w opisanej wyżej sytuacji będzie zadowolona ze swojego funkcjonowania wzrokowego – mimo obiektywnie niskiej ostrości wzroku zapisanej w badaniu okulistycznym. Dążyć zatem należy do poprawy funkcji wzrokowych, a tym samym zwiększenia samodzielności pacjenta – w przekonaniu autorów publikacji oceniających wpływ AMD na jakość życia celem lekarzy okulistów i innych osób zawodowo zajmujących się pomocą osobom słabowidzącym powinna być poprawa stanu zdrowia pacjenta oraz jego jakości życia (105). Pomoc osobom słabowidzącym wiąże się z subiektywnie lepszym funkcjonowaniem u 98,7% pacjentów, a ponad połowa z nich ocenia taką usługę medyczną

jako wysoce użyteczną. Według kwestionariusza jakości życia NEI-VFQ istotna poprawa dotyczyła czterech obszarów funkcjonowania wzrokowego: ogólne pojętego widzenia, bliskiej aktywności, dalekiej aktywności i widzenia obwodowego (102).

Należy również wspomnieć o istnieniu pomocy nieoptycznych, które mogą odgrywać rolę w ułatwianiu funkcjonowania osobom słabowidzącym. Należą tu m.in. okulary z filtrami medycznymi, czyli odcinającymi. W przypadku AMD najczęściej stosowane są filtry żółte, zwiększające kontrast widzenia. Do tych pomocy zaliczamy również książki z dużą czcionką, urządzenia elektroniczne (w tym telefony) z czytelnym wyświetlaczem (duża czcionka / ikony, zwiększony kontrast) czy możliwością obsługi głosowej, czytniki książek umożliwiające znaczne powiększenie tekstu i podbicie kontrastu, pomoce ułatwiające manipulację drobnymi przedmiotami: np. prowadnice do igieł do szycia, kasetka do segregowania bilonu, gruba faktura linii na papierze do pisania, audiobooki, syntezytor mowy. Istotne jest również umieszczenie oświetlenia – w przypadku korzystania z pomocy optycznych standardowa lokalizacja źródła światła ponad książką czy gazetą czytana z pomocą soczewek powoduje powstanie niekorzystnych odblasków. Często zatem proponuje się pacjentom dopasowanie oświetlenia do wykonywanej czynności: powinno być ono jasne i padać bezpośrednio na oglądany przedmiot; w wielu przypadkach będzie to małe źródło światła umieszczone bocznie, w niedalekiej odległości np. od książki.

Pacjentom słabowidzącym pomocy udzielają również organizacje takie jak Stowarzyszenie Retina AMD Polska czy Stowarzyszenie Zwyrrodnienia Plamki Związane z Wiekiem AMD, możliwe jest też skorzystanie z rehabilitacji narządu wzroku refundowanej przez NFZ.

## **2. Cel pracy**

1. Ocena wybranych czynników wpływających na ostrość wzroku u pacjentów z wAMD poddanych terapii antyVEGF.
2. Określenie, czy spadek CRT w przypadku leczenia preparatami antyVEGF u pacjentów z wysiękową postacią AMD związany jest z istotną statycznie zmianą refrakcji.
3. Konfrontacja wyników zmian refrakcji z potrzebą doboru korekcji okularowej u pacjentów z wAMD.

### 3. Materiały i metody

Do badania zostali włączeni pacjenci z wysiękową postacią zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem leczeni doszklistkowymi iniekcjami antyVEGF w Ośrodku Okulistyki Klinicznej Spektrum od listopada 2015 roku do kwietnia 2018 roku. Wszyscy pacjenci podpisali druk świadomej zgody na leczenie oraz każdorazowo przed podaniem leku wyrazili pisemną zgodę na iniekcję. Projekt badawczy uzyskał pozytywną opinię Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. Badanie zostało przeprowadzone zgodnie z zasadami sformułowanymi z Deklaracji Helsińskiej.

#### 3.1. Kryteria włączenia

##### Wstępna ocena

Przed rozpoczęciem leczenia wszyscy pacjenci byli badani według następującej procedury (Rys. 2): zbierany był dokładny wywiad dotyczący dotychczasowego przebiegu schorzenia, zwłaszcza wcześniejszego leczenia oraz początku wystąpienia objawów, chorób towarzyszących, w tym innych schorzeń okulistycznych, rodzinnego występowania AMD, czynników ryzyka takich jak palenie papierosów czy przyjmowanych leków i suplementów diety. Badanie lekarskie poprzedzone było wykonaniem badania refrakcji na autorefratometrze oraz ciśnienia wewnątrzgałkowego metodą *air-puff*. Badanie okulistyczne obejmowało określenie najlepszej skorygowanej ostrości wzroku do dali i do bliży, badanie odcinka przedniego w lampie szczelinowej oraz dna oka po podaniu kropli rozszerzających źrenicę. Każdorazowo wykonywane było OCT plamki.

Badanie ostrości wzroku przeprowadzano na tablicach ETDRS, jako że ich stosowanie daje wyniki dokładniejsze niż na tablicach Snellena (26,30,114). Optyczną koherentną tomografię (OCT) plamki wykonywano przy zastosowaniu aparatu SD OCT Cirrus 500 (Carl Zeiss, Meditec International, Jena, Germany). Badanie wykonywane było bez rozszerzenia źrenic, przy czym akceptowane były jedynie wyniki o jakości nie niższej niż 8/10 – w przypadku uzyskania skanu gorszej jakości badanie powtarzano po uzyskaniu mydriazy.

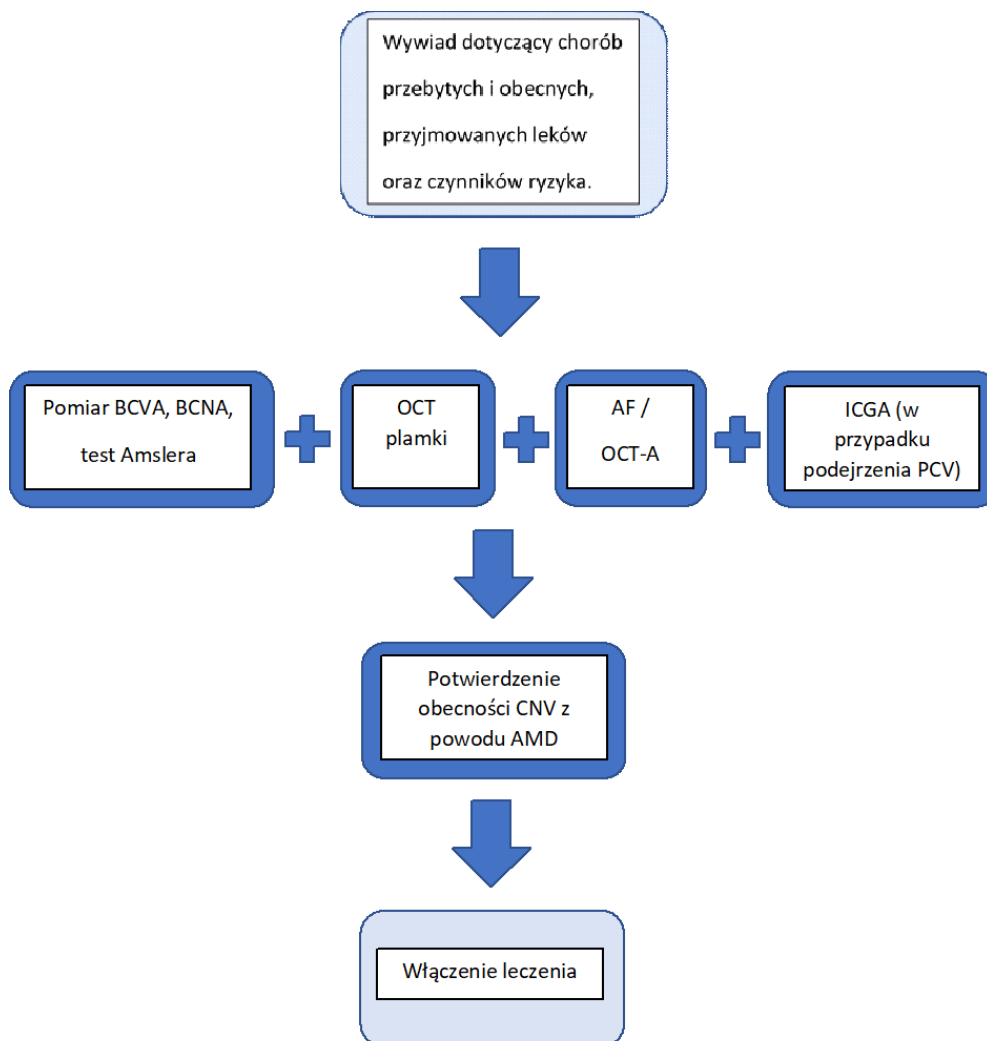
**Pozyskiwanie danych.** Cirrus ma dwa protokoły mapowania siatkówki. W pierwszym (512 × 128) wykonywanych jest 128 poziomych skanów przekrojowych, z których każdy składa się z

512 A-skanów. Drugi ( $200 \times 200$ ) to 200 poziomych skanów przekrojowych, z których każdy składa się z 200 A-skanów. Mapę CRT według protokołu ETDRS użytą do analizy w niniejszej rozprawie uzyskano w mapowaniu  $512 \times 128$ .

Angiografię fluoresceinową wykonywano tylko przy włączeniu do badania u wszystkich pacjentów, u których nie stwierdzano przeciwwskazań do dożylnego podania kontrastu (sól sodowa fluoresceiny). Po uzyskaniu odrębnej zgody wykwalifikowana pielęgniarka zakładała wkłucie do żyły łokciowej (tzw. wenflon), przez które podawany był środek kontrastowy. Wkłucie usuwane było do godziny od zakończenia procedury badawczej. Zdjęcia wykonywane były przy użyciu fundus kamery Topcon TRC-50DX.

W późniejszym etapie włączenia pacjentów (od początku 2018 r.) badanie AF zastąpiono wykonaniem OCT z opcją naczyniową, czyli angioOCT.

Rysunek 2. Schemat badania pacjenta przy włączeniu do badania.

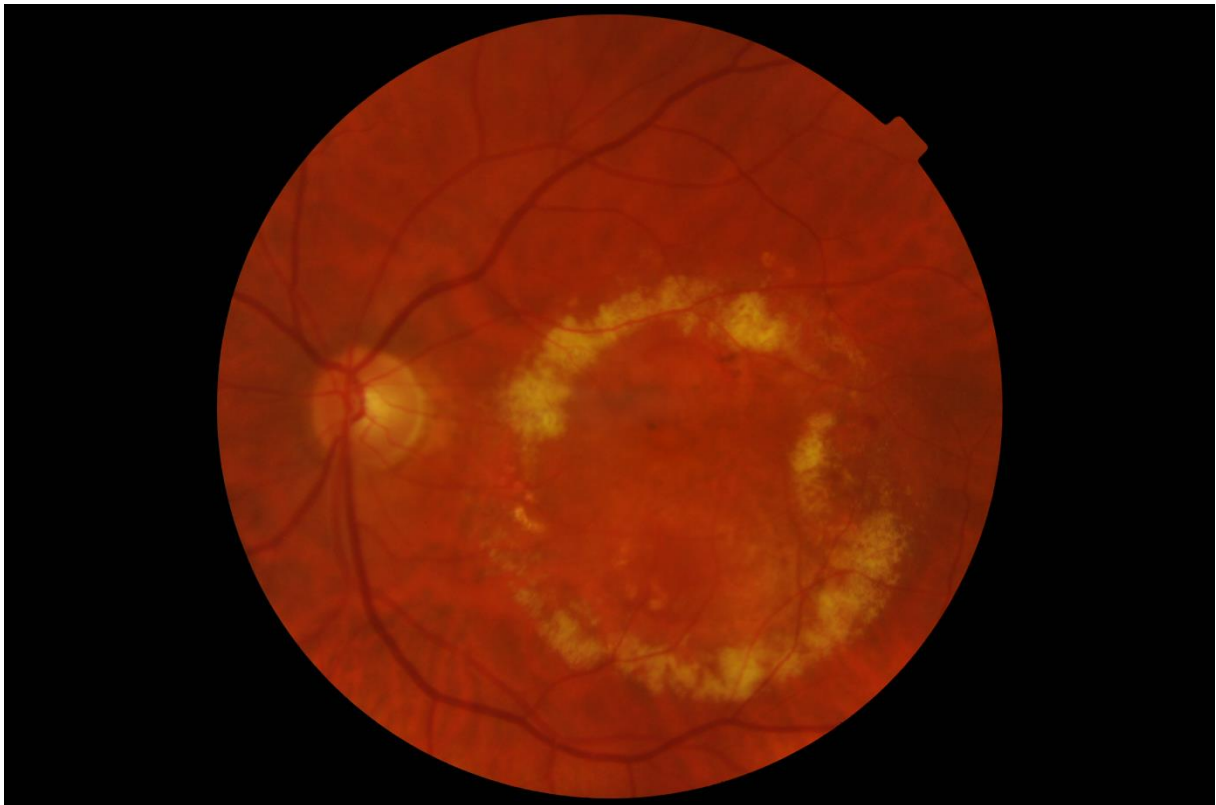


**Kryteria kwalifikacji** (spełnione łącznie):

- 1) obecność aktywnej (pierwotnej lub wtórnej), klasycznej, ukrytej lub mieszanej neowaskularyzacji podsiatkówkowej (CNV) w przebiegu AMD potwierdzona w OCT (optycznej koherentnej tomografii) i angiografii fluoresceinowej lub badaniu angio-OCT;
- 2) wiek powyżej 45. roku życia;
- 3) wielkość zmiany mniejsza niż 12 DA (12 powierzchni tarczy nerwu wzrokowego);
- 4) BCVA w leczonym oku nie gorsza niż 49 liter na tablicy ETDRS (czyli nie gorsza niż 0,2 w notacji Snellena)
- 5) zgoda pacjenta na wykonanie iniekcji doszkliskowych;
- 6) brak dominującego zaniku geograficznego;
- 7) brak dominującego wylewu krwi;
- 8) przed rozpoczęciem leczenia brak istotnego, trwałego uszkodzenia struktury dołka (zwłóknienie lub atrofia w dołku, albo istotna tarczowata blizna)

**Kryteria diagnostyczne / aktywności choroby w badaniu dna oka:**

- obrzęk plamki (Zdj. 1),
- druzy miękkie / mieszane / zlewne (Zdj. 1 – 3),
- krwotoczki (Zdj. 4),
- odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki (Zdj. 3),
- neowaskularyzacja podsiatkówkowa (Zdj. 2),
- niedominujący wylew podsiatkówkowy,
- niedominujące zwłóknienie podsiatkówkowe.



Zdjęcie 1. Obrzęk siatkówki otoczony pierścieniem druzów



Zdjęcie 2. Druzy mieszane i neowaskularyzacja podsiatkówkowa.



Zdjęcie 3. PED z przegrupowaniem RPE i druzy

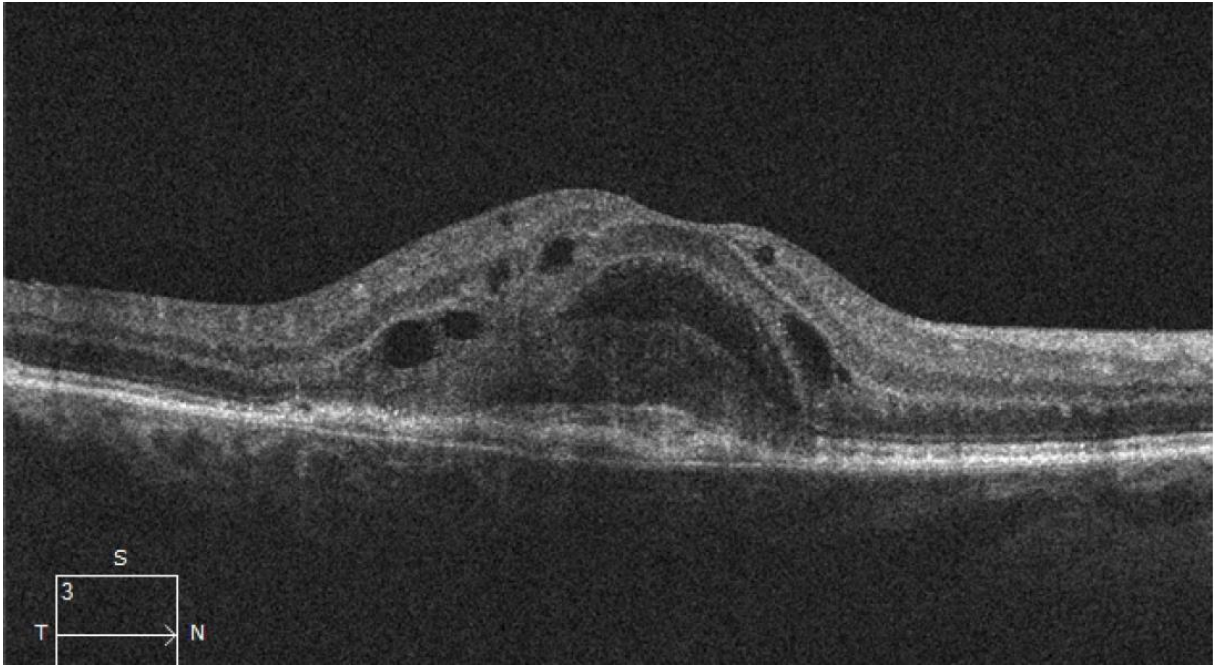


Zdjęcie 4. Krwotoczek i nieprawidłowości RPE.

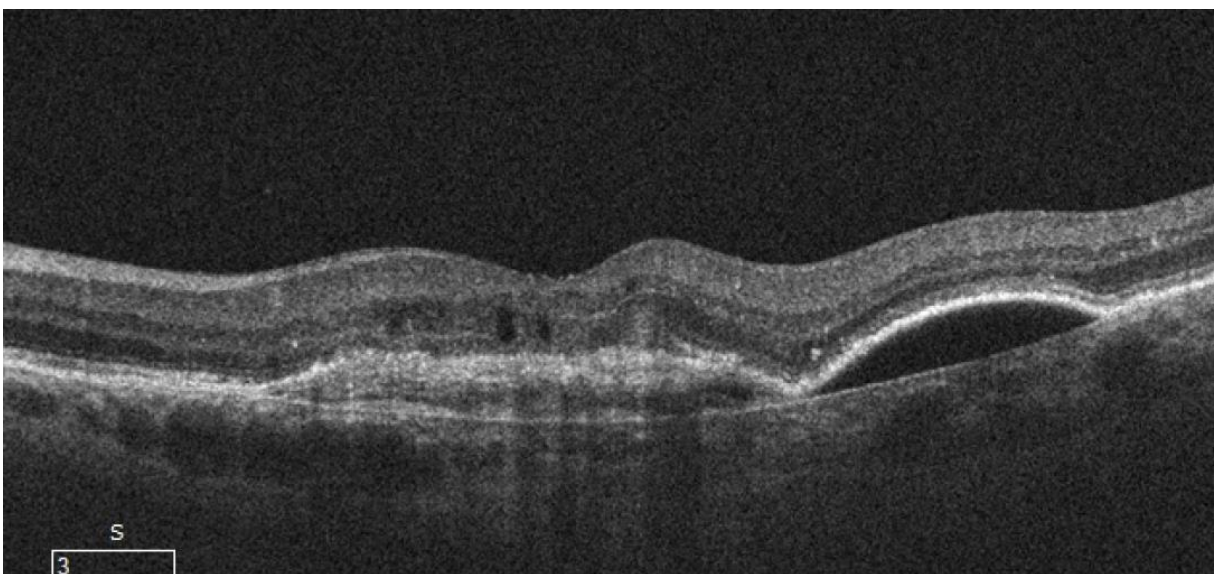


**Kryteria diagnostyczne / aktywności choroby w OCT plamki:**

- nieprawidłowości w obszarze RPE (Zdj. 5),
- nieprawidłowości warstwy elipsoidalnej (Zdj. 5),
- płyn podsiatkówkowy (subretinal fluid, SRF),
- płyn śródsiatkówkowy (intraretinal fluid, IRF) (Zdj. 5),
- odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki (PED) (Zdj. 6).



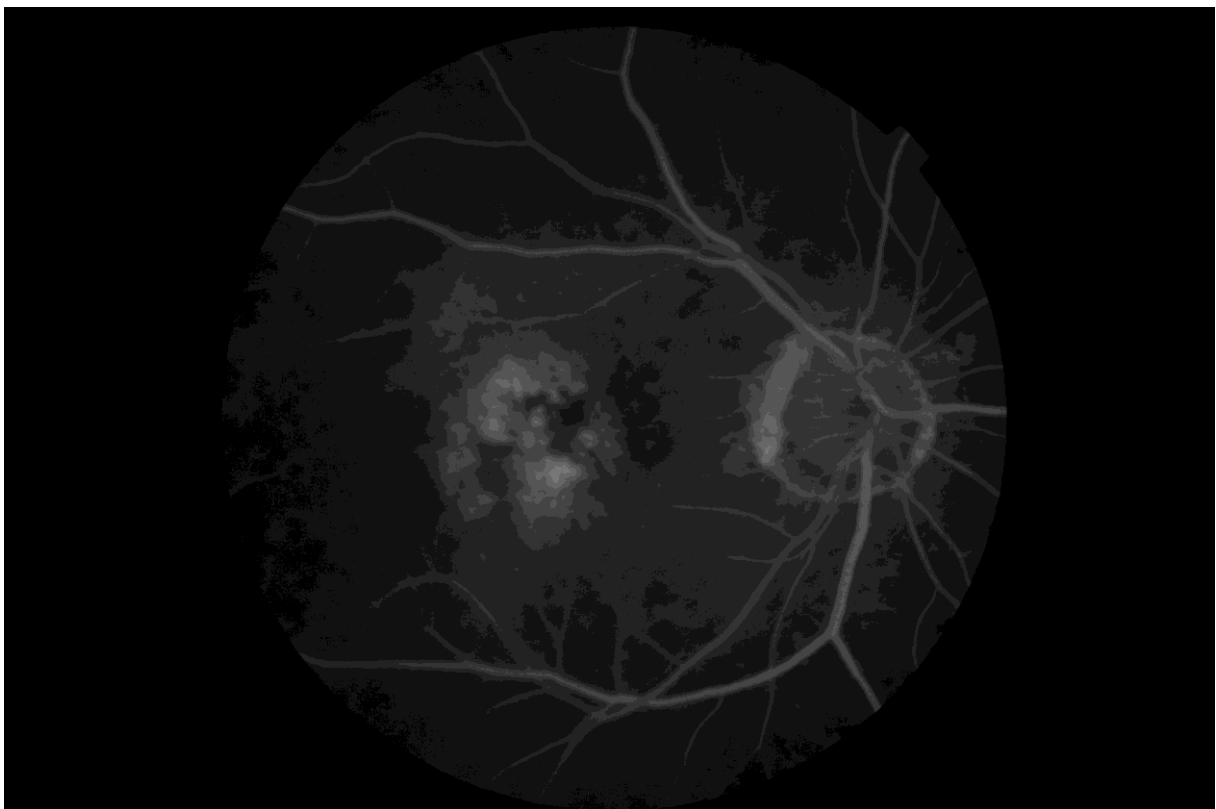
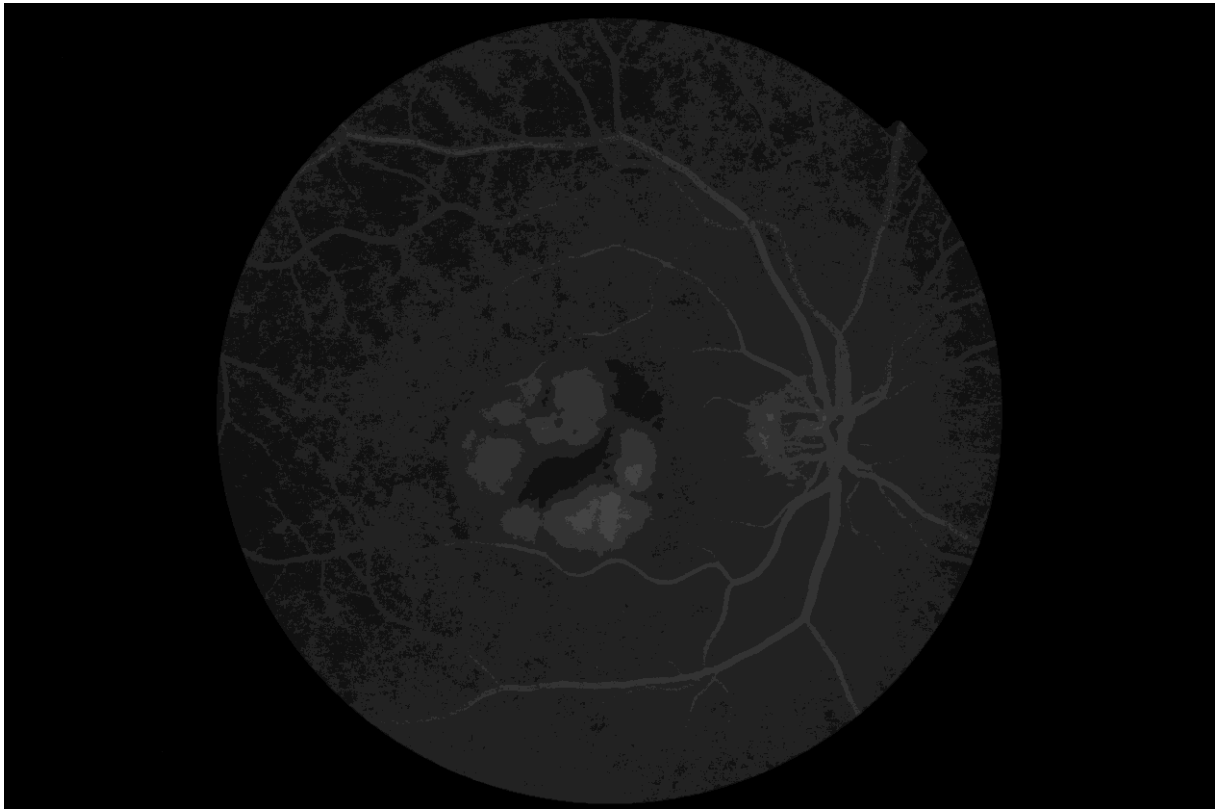
Zdjęcie 5. Nieprawidłowości RPE oraz warstwy elipsoidalnej, obrzęk śródsiatkówkowy.



Zdjęcie 6. Płyn w lokalizacji śródsiatkówkowej, zwłóknienie podsiatkówkowe, PED.

**Kryteria diagnostyczne w angiografii fluoresceinowej:**

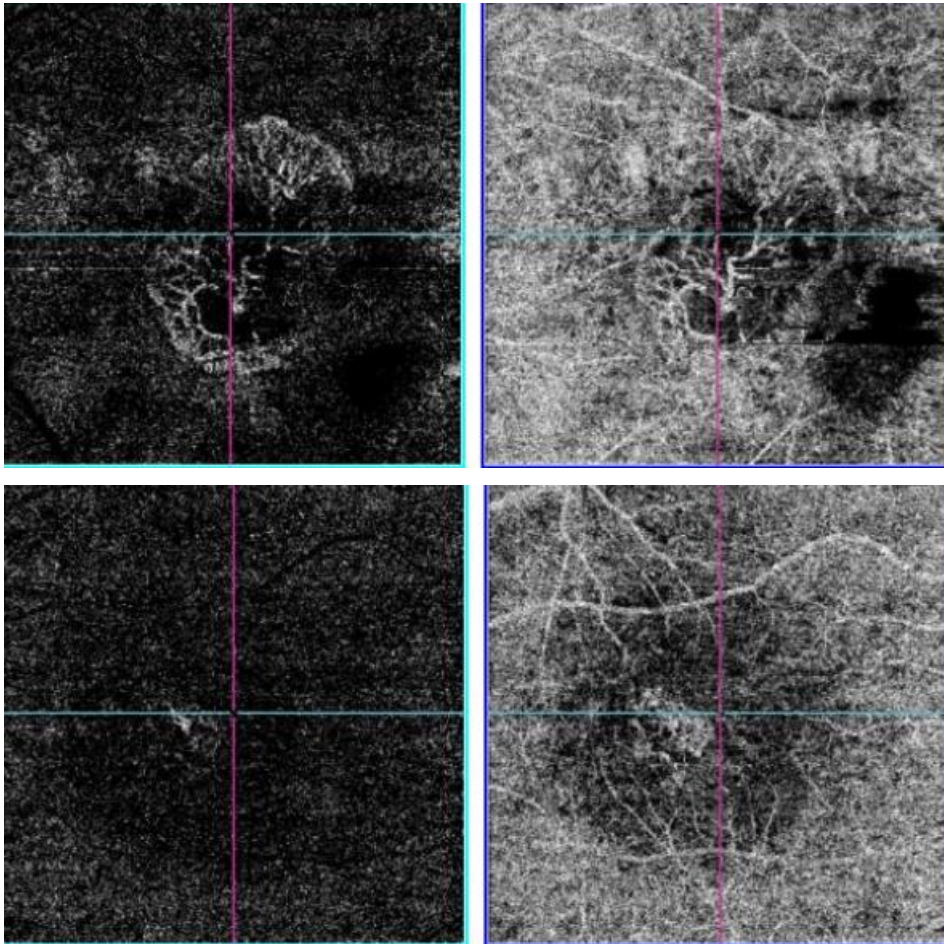
- hiperfluorescencja narastająca w czasie badania – w zależności od postaci błony neowaskularnej w fazie wczesnej lub późnej.



Zdjęcie 7. Narastająca hiperfluorescencja o rozmytych granicach.

### Kryteria diagnostyczne / aktywności choroby w angioOCT:

- uwidocznienie nieprawidłowych naczyń w głębokich warstwach siatkówki (*outer retina*, warstwa fizjologicznie pozbawiona unaczynienia) i/lub przestrzeni naczyniówkowej (*choriocapillaris*).



Zdjęcie 8. CNV

### 3.2. Kryteria wyłączenia:

- 1) nadwrażliwość na aflibercept / ranibizumab lub na którąkolwiek z substancji pomocniczych,
- 2) stan zapalny powierzchni lub wnętrza gałki,
- 3) okres ciąży lub karmienia piersią,
- 4) istotne zmętnienie ośrodków optycznych uniemożliwiające ocenę plamki,
- 5) przedarciowe odwarstwienie siatkówki lub otwór w plamce,
- 6) niekontrolowana jaskra,
- 7) makulopatia i/lub retinopatia cukrzycowa proliferacyjna,

8) progresja choroby definiowana jako:

a) pogorszenie BCVA do wartości  $< 49$  liter na tablicy ETDRS (czyli  $< 0,2$  określonej według tablicy Snellena) utrzymujące się dłużej niż 2 miesiące lub

b) obecność trwałego uszkodzenia struktury dołka, która uniemożliwia uzyskanie u pacjenta stabilizacji lub poprawy czynnościowej.

Pacjenci leczeni afliberceptem (Eylea) kontrolowani byli, w zależności od stopnia zaawansowania leczenia oraz stadium schorzenia, w odstępach co najmniej miesięcznych, nie rzadziej niż raz na dwa miesiące. Każdorazowo przy wizycie określana była centralna grubość siatkówki (*central retinal thickness*, CRT) przy użyciu tomografu SD OCT Cirrus 500 (Carl Zeiss, Meditec International, Jena, Germany) oraz refrakcja, mierzona autorefraktometrem Topcon KR8800. Oba powyższe badania wykonywane były przez wykwalifikowanych optometrystów, za każdym razem na tym samym sprzęcie. Ponadto określano najlepszą skorygowaną ostrość wzroku oraz wykonywano pełne badanie okulistyczne z badaniem ciśnienia wewnątrzgałkowego metodą *air-puff* i, w razie konieczności, weryfikacją tonometrem iCare oraz badanie dna oka po rozszerzeniu źrenic po podaniu kropli 1% Tropicamidum. Celem badania było sprawdzenie spełnienia kryteriów kwalifikacji do podania iniekcji oraz wykluczenie przeciwwskazań. Ostrość wzroku mierzona była na tablicach ETDRS według zasady logarytmicznej minimalnej rozdzielczości kątowej (Precision Vision). Podświetlenie tablicy wynosiło  $160 \text{ cd/m}^2$ , która to wartość jest standardową rekomendowaną dla badań klinicznych (115).

Wynik refrakcyjny zapisywano jako złożenie wartości sferycznej i cylindrycznej oraz jako ekwiwalent sferyczny. Ekwiwalent sferyczny definiowany jest jako suma mocy sferycznej oraz połowy mocy cylindrycznej (109). Uzyskane wyniki klasyfikowano jako emmetropię, krótkowzroczność lub nadwzroczność. Krótkowzroczność traktowano jako ekwiwalent sferyczny mniejszy niż  $-0,5 \text{ D}$ , nadwzroczność jako ekwiwalent sferyczny większy niż  $+0,5 \text{ D}$ , a emmetropię – ekwiwalent sferyczny zawarty między  $-0,5$  a  $+0,5 \text{ D}$ . Zmiana refrakcji oceniana była jako zmiana ekwiwalentu sferycznego większa niż  $0,5 \text{ D}$ . Definicje takie przyjęto, aby badanie pozostawało w zgodności z innymi dużymi badaniami przekrojowymi i dynamicznymi (108,109,116)

W pierwszym roku leczenia afliberceptem pacjent był kwalifikowany do podania iniekcji przy każdej wizycie według schematu: dawka wysycająca (3 iniekcje w odstępie miesięcznym), następnie iniekcja co dwa miesiące – według ChPL. Po przyjęciu dawki wysycającej na każdym etapie leczenia ranibizumabem oraz powyżej pierwszego roku terapii

afliberceptem pacjent był kwalifikowany do podania iniekcji w przypadku stwierdzenia aktywności choroby, o ile nie występowały przeciwwskazania do leczenia wymienione poniżej. Jako aktywność choroby definiowane były nowe zmiany (krwotoczki, narastanie obrzęku), ale nie przewlekłe występujące torbiele i przetrwałe kanaliki z płynem.

Przeciwwskazania do podania leku:

- 1) BCVA do wartości < 49 liter na tablicy ETDRS (czyli < 0,2 określonej według tablicy Snellena),
- 2) ciśnienie śródgałkowe  $\geq 30$  mmHg (utrzymujące się pomimo leczenia),
- 3) otwór bądź odwarstwienie siatkówki,
- 4) wystąpienie działań niepożądanych związanych z lekiem uniemożliwiających jego dalsze stosowanie,
- 5) przeprowadzenie lub planowanie operacji wewnątrzgałkowej; tu długość okresu wstrzymania podawania leku przed operacją lub po niej do decyzji lekarza.

### **3.3. Metodyka analizy statystycznej**

W pracy badane cechy (zmiennie) ciągle charakteryzowano parametrami rozkładu tych cech: wartością średnią i odchyleniem standardowym (SD) oraz liczebnością N. Do weryfikacji hipotez statystycznych badanego materiału statystycznego posłużono się testami nieparametrycznymi, korzystając z pakietu statystycznego STATISTICA ver. 13: dla zmiennych niezależnych – testem Manna-Whitneya oraz Kruskala-Wallisa, dla zmiennych zależnych – testem Wilcoxon, a także testem porównań wielokrotnych ANOVA dla prób w kolejnych badaniach diagnostycznych. Dla cech jakościowych (tabele liczości) wykorzystano test Chi<sup>2</sup>. Badano również powiązanie cech ciągłych między sobą za pomocą wyznaczenia współczynnika korelacji Pearsona. Dopuszczalny błąd oceny statystycznej przyjęto na poziomie 5%, oznaczając go jako poziom istotności statystycznej  $p \leq 0,05$ . Jeśli poziom istotności jest większy niż 0,05, wówczas mówimy o braku różnicy istotnie statystycznej i oznaczamy przez NS. W pracy przedstawia się również wyniki różniące się na poziomach istotności  $p \leq 0,01$  oraz  $p \leq 0,001$ .

## 4. Wyniki

### 4.1. Charakterystyka grupy badanej

Przeprowadzono retrospektywną analizę dokumentacji medycznej pacjentów Ośrodka Okulistyki Klinicznej Spektrum, uczestniczących w Programie Lekowym leczenia wAMD, przez cały czas badania pozostających pod opieką autorki niniejszej dysertacji. Karty informacyjne pacjentów znajdują się w archiwum OOK Spektrum.

Do analizy zakwalifikowano dane dotyczące 62 pacjentów (19 mężczyzn i 43 kobiet), łącznie 120 oczu (w tym 84 u kobiet): zestawienie liczbowe badanych oczu pacjentów z uwzględnieniem wieku i płci przedstawiono w tabeli (Tabela 4). Dane dotyczące oczu leczonych obejmowały jedynie oczy poddane terapii antyVEGF w ramach Programu Lekowego, a zatem spełniające kryteria włączenia opisane w podrozdziale 3.1. Spośród tych danych odrzucono wyniki uzyskane po operacji zaćmy, jako że uznano, iż wpływ usunięcia soczewki na pomiar refrakcji oraz ostrości wzroku zaburzy wiarygodność obserwacji. Liczba oczu badanych leczonych z powodu wAMD wyniosła 71, a wyniki ich dotyczące porównywane były do wyników otrzymanych z oczu z wAMD nieleczonych (33 oczu) oraz oczu bez wAMD (16 oczu).

Średnia wieku pacjentów w latach to  $79,1 \pm 7,3$ , bez różnicy ze względu na płeć. Średni wiek w momencie zachorowania w latach wynosił  $76 \pm 7,4$  dla kobiet,  $76,1 \pm 7$  dla mężczyzn. Pacjentów podzielono na dwie grupy wiekowe: do 75. roku życia i starsi; w tej pierwszej znalazło się 18 osób – 29% (13 kobiet), w drugiej 44 osoby – 71% (30 kobiet). Oczy badane w większości były dotknięte wAMD – jedynie w przypadku 16 oczu (13,3%) do czasu zakończenia badania takiego rozpoznania nie postawiono. Czas, jaki upłynął między postawieniem rozpoznania wAMD w drugim oku w latach wynosił średnio  $2,7 \pm 1,8$ . Wśród oczu z rozpoznaniem wAMD leczonych była większość, bo aż 71 (70,3%) – pozostałe 30 oczu, najczęściej z powodu zaawansowania zmian chorobowych, nie było poddanych terapii.

Rozkład wad refrakcji przedstawiał się następująco: 22 oczu (18,3%) było krótkowzrocznych, 47 oczu (39,2%) emmetropijnych, zaś 51 (42,5%) nadwzrocznych. Jako krótkowzroczność przyjęto ekwiwalent sferyczny poniżej  $-0,5$  D, emmetropię w zakresie od  $-0,5$  do  $+0,5$  D, zaś nadwzroczność interpretowano jako SE powyżej  $+0,5$  D, zgodnie z danymi z dużych badań populacyjnych, takich jak The Beaver Dam Eye Study, The Blue Mountains Eye Study czy Rotterdam Study. Średnia refrakcja sferyczna wynosiła  $1,09$  Dsph (dioptrii

sferycznych)  $\pm 2,06$ , cylindryczna 1,24 Dcyl (dioptrii cylindrycznych)  $\pm 1,23$ , zaś ekwiwalent sferyczny  $0,47 D \pm 1,92$ .

Średnia wartość CRT w oczach badanych na początku leczenia wynosiła  $306 \pm 126 \mu\text{m}$ , zaś średnia BCVA (w badaniu wyjściowym) mierzona na tablicach logarytmicznych i zapisywana w postaci liczby przeczytanych liter wynosiła  $49 \pm 25$ . W odniesieniu do stopnia upośledzenia widzenia pacjentów podzielono na 5 grup: widzenie prawidłowe, łagodne zaburzenie widzenia, zaburzenie umiarkowane, ciężkie oraz bardzo ciężkie do ślepoty. Dokładne kryteria podziału znajdują się w tabeli (Tabela 5). Widzeniem prawidłowym na początku leczenia cechowało się sześćo oczu, łagodne upośledzenie widzenia stwierdzono w przypadku 46, upośledzeniem umiarkowanym cechowało się 33, upośledzeniem ciężkim 16, zaś 19 oczu miało bardzo niską ostrość wzroku aż do poziomu ślepoty włącznie.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie oczu badanych (prawe/lewe), wieku pacjentów, wieku w momencie zachorowania, stanu oka (z wAMD / bez wAMD), wady refrakcji, CRT, BCVA czy stopnia upośledzenia widzenia w zależności od płci. Zarówno kobiety, jak i mężczyźni mieli postawioną diagnozę w podobnym wieku. Stwierdzono jednak, iż wśród kobiet czas wystąpienia AMD w drugim oku był istotnie krótszy niż w przypadku mężczyzn: w tej grupie zdiagnozowanie zwyrodnienia plamki następowało około 16 miesięcy wcześniej niż u mężczyzn ( $p \leq 0,020$ ).

Tabela 4. Charakterystyka liczbowa grupy badanych pacjentów w podziale na płeć.

LP	Cechy	Podziały lub miana	Płeć		Razem	Wynik testu
			0 – kobieta n = 84	1 – mężczyzna n = 36		
1	Oko	OL – lewe	42	18	60	Chi <sup>2</sup> =0,040
		OP – prawe	42	18	60	NS
2	Wiek	Lata	78,6 ± 7,6	80,4 ± 6,7	79,1 ± 7,3	p ≤ 0,25 (NS)
3	Wiek w momencie zachorowania	Lata	73,9 ± 7,6	74,9 ± 7,3	74,2 ± 7,5	p ≤ 0,86 (NS)
4	Gwiek (oczu)	1 - ≤ 75 lat	25 29,8%	9 25,%	34 28,3%	Chi <sup>2</sup> =0,096
		2 - > 75 lat	59 70,2%	27 75,%	86 71,7%	NS
5	Gwiek (osób)	1 - ≤ 75 lat	13 30,2%	5 26,3%	18 29,%	Chi <sup>2</sup> =0,0001
		2 - > 75 lat	30 69,8%	14 73,7%	44 71,%	NS
6	Stan oka	0 - bez AMD	13 15,5%	3 8,3%	16 13,3%	Chi <sup>2</sup> =0,043
		1 – AMD	71 84,5%	33 91,7%	104 86,7%	NS
7	Czas rozpoznania AMD w drugim oku	Lata	2,25 ± 1,8	3,6 ± 1,8	2,7 ± 1,9	p ≤ 0,028
8	Oczy z AMD	0 - nieleczone	20 28,2%	13 39,4%	33 31,7%	Chi <sup>2</sup> =0,843
		1 – leczone	51 71,8%	20 60,6%	71 68,3%	NS
9	DSph	Dioptria	01,07 ± 2,35	1,14 ± 1,18	1,09 ± 2,06	p ≤ 0,216 (NS)
10	Dcyl	Dioptria	- 1,31 ± 01,36	-1,13 ± 0,76	-1,26 ± 1,21	p ≤ 0,984 (NS)
11	SE	Dioptria	0,43 ± 2,18	0,57 ± 1,12	0,47 ± 1,92	p ≤ 0,206 (NS)
12	CRT	µm	306 ± 131	305 ± 116	306 ± 126	p ≤ 0,643 (NS)
13	BCVA	liczba liter	51 ± 23	44 ± 28	49 ± 25	p ≤ 0,272 (NS)
14	Stan refrakcyjny oka	krótkowzroczność	20 23,8%	3 8,3%	23 19,2%	Chi <sup>2</sup> = 4,91
		emmetropia	32 38,1%	14 38,9%	46 38,3%	NS
		nadwzroczność	32 38,1%	19 52,8%	51 42,5%	
15	Stopień upośledzenia widzenia	1 – Prawidłowe	4 4,8%	2 5,6%	6 5,%	Chi <sup>2</sup> =6,23 NS
		2 – Łagodne	35 41,7%	11 30,6%	46 38,3%	
		3 – Umiarkowane	26 31,%	7 19,4%	33 27,5%	
		4 – Ciężkie	9 10,7%	7 19,4%	16 13,3%	
		5 – Ślepota	10 11,9%	9 25,%	19 15,8%	

SE < -0,5  
-0,5 ≤ SE ≤ 0,5  
SE > 0,5  
≥80  
<80  
<60  
<40  
<20

GWiek – grupy wiekowe, Dsph – dioptria sferyczna, Dcyl – dioptria cylindryczna, SE – ekwiwalent sferyczny (*spherical equivalent*), CRT – centralna grubość siatkówki (*central retinal thickness*), BCVA – najlepsza skorygowana ostrość wzroku (*best corrected visual acuity*) mierzona na tablicy ETDRS



Tabela 5. Podział ostrości wzroku

Zakresy ostrości wzroku	Liczba liter	logMAR	Snellen
Prawidłowa ostrość wzroku	97 – 80	-0,2 – 0,1	1,6 – 0,8
Łagodne zaburzenie ostrości wzroku	75 – 60	0,2 – 0,5	0,63 – 0,32
Umiarkowane zaburzenie ostrości wzroku	59 – 40	0,6 – 0,9	0,25 – 0,125
Ciężkie zaburzenie ostrości wzroku	39 – 20	1,0 – 1,3	0,1 – 0,05
Bardzo ciężkie zaburzenie ostrości wzroku do ślepoty (NLP)	< 19	< 1,7	< 0,05

NLP – *no light perception* (brak poczucia światła); za ICD-10 wg WHO (99), modyfikacja własna

## 4.2. Szczegółowa analiza badanych cech

Jeśli nie zaznaczono inaczej, wartości liczbowe dotyczą opisują cechy w badaniu wyjściowym.

Zestawienie liczbowe i analizę statystyczną cech badanych oczu pacjentów z uwzględnieniem podziału na obecność lub brak wAMD przedstawiono w tabeli (Tabela 6). Wśród 120 badanych oczu wAMD nie zostało rozpoznane w 16 przypadkach i w większości dotyczyło to osób statystycznie młodszych: przy podziale według oczu, ponad połowa (57,9%), które nie miały rozpoznanego wAMD, należały do grupy do 75. roku życia. Owo zróżnicowanie podkreśla fakt, iż średni wiek dla tej grupy wynosił  $74,1 \pm 7,1$  lat, zaś  $80,1 \pm 7,0$  lat w przypadku oczu z rozpoznaniem wAMD ( $p \leq 0,001$ ). Z publikacji wiadomo, iż u osób starszych częściej obserwuje się występowanie wAMD niż u osób młodszych: w niniejszym badaniu istotnie więcej pacjentów z rozpoznaniem wAMD należała do grupy powyżej 75. roku życia (77,2 %,  $p \leq 0,005$ ).

Średnia wartość refrakcji sferycznej wynosiła  $1,11 \pm 2,05$  Dsph, cylindrycznej  $1,31 \pm 1,21$  D cyl, zaś średni ekwiwalent sferyczny wynosił  $0,49 \pm 1,91$  D – nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupą oczu bez i z AMD. Różnicy takiej nie wykazało również porównanie wad refrakcji: rozkłady częstości występowania stanów krótkowzroczności, emmetropii i nadwzroczności były podobne w obu grupach.

Średnia wartość CRT wynosiła  $306 \mu\text{m} \pm 126$  i nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między grupami. Różnicę taką stwierdzono w przypadku BCVA oraz podziału na stopień upośledzenia widzenia. Średnia BCVA w grupie oczu bez wAMD wynosiła  $72 \pm 9$  liter, zaś w grupie oczu z wAMD było to  $45 \pm 24$  litery ( $p \leq 0,001$ ). Istotnie więcej oczu z grupy bez

wAMD wykazywało ostrość wzroku na poziomie prawidłowej lub łagodnie upośledzonej, odwrotnie zaś w przypadku oczu z wAMD (18/19, łącznie 94,7% vs 34/67 – 33,7% odpowiednio,  $p \leq 0001$ ).

Tabela 6. Charakterystyka liczbowa grupy badanych pacjentów w podziale na obecność lub brak AMD

LP	Cechy	Podziały lub miana	Stan oka		Razem	Wynik testu
			0 - bez AMD n = 16	1 - z AMD n = 104		
1	Płeć	0 – oko kobiece	13	71	84	Chi <sup>2</sup> =0,58 NS
		1 – oko męskie	3	33	36	
2	Oko	OL – lewe	8	52	60	Chi <sup>2</sup> =0,072 NS
		OP – prawe	8	52	60	
3	Wiek	lata	73,1 ± 7,2	80,0 ± 6,9	79,1 ± 7,3	$p \leq 0,0003$
4	Gwiek (oczu)	1 - ≤ 75 lat	11 68,8%	23 22,1%	34 28,3%	Chi <sup>2</sup> = 12,64 $p \leq 0,0004$
		2 - > 75 lat	5 31,3%	81 77,9%	86 71,7%	
5	Gwiek (osób)	1 - ≤ 75 lat	0 0,0%	18 29,%	18 29,03%	Chi <sup>2</sup> =3,902 NS
		2 - > 75 lat	0 0,0%	44 71,%	44 70,97%	
		2 - drugie	16	42	58	
6	DSph	Dioptria	0,27 ± 1,89	1,22 ± 2,07	1,09 ± 2,06	$p \leq 0,110$ (NS)
7	Dcyl	Dioptria	-1,2 ± 0,9	-1,27 ± 0,26	-1,26 ± 0,21	$p \leq 0,768$ (NS)
8	SE	Dioptria	-0,34 ± 1,87	0,6 ± 1,91	0,47 ± 1,92	$p \leq 0,156$ (NS)
9	CRT	µm	266 ± 28	312 ± 134	306 ± 126	$p \leq 0,608$ (NS)
10	BCVA	liczba liter	74 ± 7	45 ± 24	49 ± 25	$p \leq 0,001$
SE < -0,5 -0,5 ≤ SE ≤ 0,5 SE > 0,5 ≥80 <80 < 60 <40 < 20	Stan refrakcyjny oka	krótkowzroczność	4 25,0%	19 18,3%	23 19,2%	Chi <sup>2</sup> =1,037 NS
		emmetropia	7 43,8%	39 37,5%	46 38,3%	
		nadwzroczność	5 31,3%	46 44,2%	51 42,5%	
12	Stopień upośledzenia widzenia	1 - Prawidłowe	6 37,5%	0 0%	6 5,%	Chi <sup>2</sup> =46,07 $p \leq 0,001$
		2 - Łagodne	10 62,5%	36 34,6%	46 38,3%	
		3 - Umiarkowane	0 0,0%	33 31,7%	33 27,5%	
		4 - Ciężkie	0 0,0%	16 15,4%	16 13,3%	
		5 - Ślepotą	0 0,0%	19 18,3%	19 15,8%	

GWiek – grupy wiekowe, Dsph – dioptria sferyczna, Dcyl – dioptria cylindryczna, SE – ekwiwalent sferyczny (*spherical equivalent*), CRT – centralna grubość siatkówki (*central retinal thickness*), BCVA – najlepsza skorygowana ostrość wzroku (*best corrected visual acuity*) mierzona na tablicy ETDRS

Zestawienie liczbowe i analizę statystyczną cech badanych oczu pacjentów z wAMD z uwzględnieniem podziału na oczu leczone i nieleczone przedstawiono w tabeli (Tabela 7). Zdecydowana większość oczu z AMD (71 ze 101 – 70%) była poddana terapii iniekcjami doszklistkowymi. W obu grupach brak było istotnej statystycznie różnicy między oczami w

podziale na prawe / lewe; również dla grup wiekowych (do 75. roku życia i starsi) takiej różnicy nie stwierdzono. Różnił się natomiast wiek pacjentów w obu grupach: średnia wieku dla osób z grupy oczu nieleczonych była wyższa o mniej więcej 35 miesięcy,  $p \geq 0,028$ .

Średnia refrakcja sferyczna, cylindryczna oraz średni ekwiwalent sferyczny nie różniły się istotnie między grupą oczu leczonych i nieleczonych. Podobnie rzecz miała się z podziałem według wad refrakcji: w obu grupach rozkład oczu krótkowzrocznych, normowzrocznych oraz nadwzrocznych przedstawiał się podobnie.

Istotność statystyczną stwierdzono natomiast przy podziale na wartość CRT, BCVA oraz stopień upośledzenia widzenia. Średnia wartość CRT w grupie oczu nieleczonych wynosiła  $307 \pm 179 \mu\text{m}$  i była istotnie niższa niż w grupie oczu leczonych, gdzie wynosiła  $319 \pm 113 \mu\text{m}$  ( $p \leq 0,032$ ). Można to zapewne wytłumaczyć faktem, iż najczęstszą przyczyną niepodjęcia bądź rezygnacji z leczenia było zaawansowane stadium choroby, które często wiąże się z zanikiem komórek siatkówki, a zatem spadkiem jej grubości.

W przypadku BCVA jego średnia wartość w grupie oczu nieleczonych wynosiła  $18 \pm 23$  litery, zaś w grupie oczu leczonych  $56 \pm 13$  liter ( $p \leq 0,001$ ). Przy podziale na stopień upośledzenia widzenia w żadnej z grup na początku leczenia nie zanotowano widzenia prawidłowego, czyli na poziomie 80 bądź więcej liter, jednak w grupie leczonej istotnie więcej oczu miało ostrość wzroku jedynie łagodnie bądź umiarkowanie upośledzoną (84,5%), podczas gdy większość oczu nieleczonych (63,3%) miało ostrość wzroku na poziomie ślepoty (poniżej 20 liter;  $p \leq 0,001$ ). Przyczyn tych dwóch zjawisk należy zapewne upatrywać, podobnie jak w przypadku różnic w zakresie CRT, w zaawansowanym stadium AMD w grupie oczu nieleczonych, co nierozdzielnie wiąże się z niską ostrością wzroku, nawet mimo zastosowania korekcji.

Tabela 7. Charakterystyka liczbowa grupy badanych pacjentów w podziale na oczy leczone i nieleczone.

LP	Cechy	Podziały lub miana	Oczy z AMD		Razem	Wynik testu
			0 – nieleczone n = 33	1 – leczone n = 71		
1	Okno	OL – lewe	15	37	52	Chi <sup>2</sup> =0,178 NS
		OP – prawe	18	34	52	
2	Wiek	lata	81,9 ± 6,4	79,2 ± 7,0	80, ± 6,9	p ≤ 0,042
3	Gwiek (oczu)	1 - ≤ 75 lat	4 12,1%	19 26,8%	23 22,1%	Chi <sup>2</sup> = 2,02 NS
		2 - > 75 lat	29 87,9%	52 73,2%	81 77,9%	
4	Gwiek (osób)	1 - ≤ 75 lat	4 16,%	14 37,8%	18 29,%	Chi <sup>2</sup> = 2,47 NS
		2 - > 75 lat	21 84,%	23 62,2%	44 71,%	
5	DSph	Dioptria	1,58 ± 2,18	1,05 ± 2,01	1,22 ± 2,07	p ≤ 0,545 (NS)
6	Dcyl	Dioptria	-1,36 ± 01,28	-1,23 ± 01,25	-1,27 ± 01,26	p ≤ 0,677 (NS)
7	SE	Dioptria	0,9 ± 2,03	0,46 ± 1,84	0,6 ± 1,91	p ≤ 0,555 (NS)
8	CRT	µm	296 ± 174	319 ± 113	312 ± 134	p ≤ 0,008
9	BCVA	liczba liter	22 ± 26	56 ± 13	45 ± 24	p ≤ 0,001
SE < -0,5 -0,5 ≤ SE ≤ 0,5 SE > 0,5	10	krótkowzroczność	7 21,21%	12 16,9%	19 18,3%	Chi <sup>2</sup> =0,468 NS
		emmetropia	11 33,3%	28 39,4%	39 37,5%	
		nadwzroczność	15 45,5%	31 43,7%	46 44,2%	
≥80 <80 <60 <40 <20	11	1 – Prawidłowe	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	Chi <sup>2</sup> =56,70 p ≤ 0,0001
		2 – Łagodne	5 15,2%	31 43,7%	36 34,6%	
		3 – Umiarkowane	4 12,1%	29 40,8%	33 31,7%	
		4 – Ciężkie	5 15,2%	11 15,5%	16 15,4%	
		5 – Ślepotą	19 57,6%	0 0,0%	19 18,3%	

GWiek – grupy wiekowe, Dsph – dioptria sferyczna, Dcyl – dioptria cylindryczna, SE – ekwiwalent sferyczny (*spherical equivalent*), CRT – centralna grubość siatkówki (*central retinal thickness*), BCVA – najlepsza skorygowana ostrość wzroku (*best corrected visual acuity*) mierzona na tablicy ETDRS.

Zestawienie liczbowe i analizę statystyczną cech badanych oczu pacjentów z wAMD przed leczeniem i po leczeniu przedstawiono w tabeli (Tabela 8). Weryfikację hipotezy zerowej H<sub>0</sub> o równości wartości średnich badanych cech przed leczeniem i po leczeniu wobec hipotezy alternatywnej H<sub>1</sub>, że tak nie jest, przeprowadzono za pomocą nieparametrycznego testu Wilcoxon. W wynikach widać brak istotnie statystycznej zmiany refrakcji po leczeniu wAMD iniekcjami preparatu antyVEGF, której nie obserwuje się również w przypadku oczu nieleczonych, traktowanych w tym porównaniu jako grupa kontrolna (p ≤ 0,361 dla zmiany refrakcji sferycznej, p ≤ 0,508 dla cylindrycznej i p ≤ 0,203 dla ekwiwalentu sferycznego). Nie zaobserwowano również istotnych zmian w rozkładzie wad refrakcji przed leczeniem i po leczeniu.

Istotna statystycznie zmiana dotyczyła natomiast średniej wartości CRT przed leczeniem i po leczeniu ( $p \leq 0,0001$ ), BCVA ( $p \leq 0,0001$ ) oraz stopnia upośledzenia widzenia ( $p \leq 0,006$ ), które to zjawiska zgodne są z populacyjnymi trendami i których nie obserwowano w grupie kontrolnej / oczu nieleczonych.

Tabela 8. Charakterystyka liczbowa grupy badanych pacjentów z wAMD przed leczeniem i po leczeniu.

Cechy	Podziały lub miana	Oczy z AMD		Wynik testu Wilcoxon	Oczy z AMD po leczeniu		Wynik testu Wilcoxon
		0 – nieleczone n = 33			1 – leczone n = 71		
		przed leczeniem	po leczeniu		przed leczeniem	po leczeniu	
Dsph	Dioptria	1,58 ± 2,18	1,61 ± 2,06	$p \leq 0,690$ (NS)	1,05 ± 2,01	0,92 ± 1,9	$p \leq 0,474$ (NS)
Dcyl	Dioptria	-1,36 ± 01,28	-1,49 ± 01,04	$p \leq 0,175$ (NS)	-1,23 ± 01,25	-1,18 ± 01,23	$p \leq 0,345$ (NS)
SE	Dioptria	0,9 ± 2,03	0,85 ± 1,92	$p \leq 0,894$ (NS)	0,46 ± 1,84	0,24 ± 1,66	$p \leq 0,203$ (NS)
CRT	µm	296 ± 174	284 ± 129	$p \leq 0,203$ (NS)	319 ± 113	237 ± 54	$p \leq 0,0001$
BCVA	liczba liter	22 ± 26	21 ± 26	$p \leq 0,712$ (NS)	56 ± 13	62 ± 11	$p \leq 0,0001$
Stan refrakcyjny oka	Krótkowzroczność	7 21,21%	6 18,2%	Chi <sup>2</sup> =1,02 NS	12 16,9%	17 23,9%	Chi <sup>2</sup> =1,30 NS
	Emmetropia	11 33,3%	8 24,2%		28 39,4%	28 39,4%	
	Nadwzroczność	15 45,5%	19 57,6%		31 43,7%	26 36,6%	
Stopień upośledzenia widzenia	1 – Prawidłowe	0 0,0%	1 3,0%	Chi <sup>2</sup> =1,53 NS	0 0,0%	3 4,2%	Chi <sup>2</sup> =12,546 $p \leq 0,006$
	2 – Łagodne	5 15,2%	3 9,1%		31 43,7%	40 56,3%	
	3 – Umiarkowane	4 12,1%	4 12,1%		29 40,8%	27 38,0%	
	4 – Ciężkie	5 15,2%	5 15,2%		11 15,5%	1 1,4%	
	5 - Ślepotą	19 57,6%	20 60,6%		0 0,0%	0 ,%	

Dsph – dioptria sferyczna, Dcyl – dioptria cylindryczna, SE – ekwiwalent sferyczny (*spherical equivalent*), CRT – centralna grubość siatkówki (*central retinal thickness*), BCVA – najlepsza skorygowana ostrość wzroku (*best corrected visual acuity*) mierzona na tablicy ETDRS

Zestawienie liczbowe i analizę statystyczną cech badanych oczu pacjentów z wAMD z uwzględnieniem zmiany analizowanej cechy przed leczeniem i po leczeniu oraz podziału na oczy leczone i nieleczone przedstawiono w tabeli (Tabela 9). Badano zmianę danej cechy między ostatnim a pierwszym punktem kontrolnym w podziale na dwie grupy: oczy leczone i nieleczone. Jako istotną zmianę refrakcji (zarówno sferycznej, cylindrycznej, jak i ekwiwalentu sferycznego) przyjęto wartość bezwzględną powyżej 0,5 D. W przypadku zmiany CRT przyjęto wartość bezwzględną powyżej 100 µm, zaś dla BCVA zmianę o więcej niż 5 liter / jeden rząd na tablicy ETDRS. Dla stopnia upośledzenia widzenia za poziom istotności przyjęto zmianę uzasadniającą zaklasyfikowanie pacjenta do innej (z większym bądź mniejszym upośledzeniem widzenia) grupy.

Istotna statystycznie zmiana dotyczyła procentowego rozkładu CRT w ostatnim punkcie kontrolnym. W grupie oczu leczonych w żadnym przypadku nie doszło to zwiększenia CRT, zaś w 28,2% przypadków uzyskano poprawę; w grupie oczu nieleczonych zmniejszenie CRT nastąpiło jedynie w 10% przypadków, w większości (83,3%) nie zanotowano istotnej zmiany ( $p \leq 0,017$ ). Podobnie w przypadku BCVA: w grupie oczu leczonych wartości dla ostatniego punktu kontrolnego były istotnie lepsze od badania wyjściowego w 45,1% przypadków, zaś brak pogorszenia zanotowano w 46,5% przypadków; w grupie oczu nieleczonych BCVA w większości przypadków (76,7%) nie uległa istotnej zmianie, zaś w 13,3% była istotnie gorsze od badania wyjściowego ( $p \leq 0,003$ ). Również przy podziale wg stopnia upośledzenia widzenia rozkład w ostatnim punkcie kontrolnym uległ zmianie na korzyść grupy oczu leczonych ( $p \leq 0,005$ ).

Nie zanotowano istotnych zmian w zakresie refrakcji sferycznej, cylindrycznej ani ekwiwalentu sferycznego.

Tabela 9. Charakterystyka liczbowa grupy badanych pacjentów z wAMD z uwzględnieniem zmiany analizowanej cechy przed leczeniem i po leczeniu oraz podziału na oczy leczone i nieleczone.

LP	Cechy	Stan wyleczenia	Oczy z AMD		Wynik testu
			0 – nieleczone n = 33	1 – leczone n = 71	
1	DSph	Pogorszenie	6 18,2%	14 19,7%	Chi <sup>2</sup> = 0,886 NS
		bz	21 63,64%	49 69,0%	
		Poprawa	6 18,2%	8 11,3%	
2	Dcyl	Pogorszenie	3 9,1%	7 9,9%	Chi <sup>2</sup> =3,78 NS
		bz	24 72,73%	60 84,5%	
		Poprawa	6 18,2%	4 5,6%	
3	SE	Pogorszenie	6 18,2%	9 12,7%	Chi <sup>2</sup> = 0,989 NS
		bz	21 63,6%	44 62,%	
		Poprawa	6 18,2%	18 25,4%	
4	CRT	Pogorszenie	2 6,1%	0 0,0%	Chi <sup>2</sup> = 9,43 p ≤ 0,009
		bz	28 84,8%	51 71,8%	
		Poprawa	3 9,1%	20 28,2%	
5	BCVA	Pogorszenie	5 15,2%	6 8,5%	Chi <sup>2</sup> = 12,10 p ≤ 0,002
		bz	24 72,7%	33 46,5%	
		Poprawa	4 12,1%	32 45,1%	
6	Stopień upośledzenia widzenia	Pogorszenie	5 15,2%	3 4,2%	Chi <sup>2</sup> = 12,30 p ≤ 0,002
		bz	25 75,8%	41 57,7%	
		Poprawa	3 9,1%	27 38,%	

Dsph – dioptria sferyczna, Dcyl – dioptria cylindryczna, SE – ekwiwalent sferyczny (*spherical equivalent*) CRT – centralna grubość siatkówki (*central retinal thickness*), BCVA – najlepsza skorygowana ostrość wzroku (*best corrected visual acuity*) mierzona na tablicy ETDRS

Zestawienie liczbowe i analizę statystyczną cech badanych oczu pacjentów w podziale na grupy wiekowe przedstawiono w tabeli (Tabela 10). Z uwagi na wiek średni badanej populacji i liczebność grup oraz opierając się na podziałach stosowanych w publikacjach (m.in. badania populacyjne The Beaver Dam Eye Study czy The Blue Mountains Eye Study), do analizy przyjęto podział na dwie grupy wiekowe: pacjentów powyżej 75. roku życia oraz młodszych. Średni pacjentów z obu grup był istotnie różny: pacjenci z pierwszej grupy byli młodsi o mniej więcej 13 lat,  $p \leq 0,001$ .

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między kobietami a mężczyznami czy częstością występowania wAMD w oczach prawych / lewych. Również kolejność rozpoznania wAMD w oku prawym / lewym była podobna. Zaobserwowano natomiast, iż w grupie powyżej 75. roku życia u istotnie większej liczby pacjentów rozpoznano wAMD (90,7% vs 67,6%,  $p \leq 0,005$ ).

Nie stwierdzono istotnych różnic w zależności od wieku przy rozkładzie wad refrakcji w podziale na wadę sferyczną, cylindryczną i ekwiwalent sferyczny. Również średnia wartość CRT, BCVA czy stopień upośledzenia widzenia nie były związane z wiekiem.

Tabela 10. Charakterystyka liczbowa grupy badanych pacjentów w podziale na grupy wiekowe.

LP	Cechy	Podziały lub miana	Gwiek		Razem	Wynik testu
			1 - ≤ 75 lat n = 34	2 - > 75 lat n = 86		
1	Płeć	0 – oko kobiece 1 – oko męskie	25 9	59 27	84 36	Chi <sup>2</sup> = 0,096 NS
2	Wiek	Lata	69,8 ± 5,1	82,8 ± 4,1	79,1 ± 7,3	p ≤ 0,001
3	Oko	OL – lewe OP – prawe	18 52,9% 16 47,1%	42 48,8% 44 51,2%	60 50,% 60 50,%	Chi <sup>2</sup> = 0,041 NS
4	Kolejność oczu	1 – pierwsze 2 – drugie	18 52,9% 16 47,1%	44 51,2% 42 48,8%	62 51,7% 58 48,3%	Chi <sup>2</sup> =0,0007 NS
5	Stan oka	0 – bez AMD 1 – z AMD	11 32,4% 23 67,6%	5 5,8% 81 94,2%	16 13,3% 104 86,7%	Chi <sup>2</sup> =8,062 p ≤ 0,005
6	DSph	Dioptria	0,84 ± 2,14	1,19 ± 2,04	1,09 ± 2,06	p ≤ 0,247 (NS)
7	Dcyl	Dioptria	-1,04 ± 0,57	-1,35 ± 0,38	-1,26 ± 0,21	p ≤ 0,696 (NS)
8	SE	Dioptria	0,36 ± 2,07	0,52 ± 1,87	0,47 ± 1,92	p ≤ 0,130 (NS)
9	CRT	µm	292 ± 124	311 ± 128	306 ± 126	p ≤ 0,208 (NS)
10	BCVA	liczba liter	57 ± 20	46 ± 26	49 ± 25	p ≤ 0,055 (NS)
SE < -0,5 -0,5 ≤ SE ≤ 0,5 SE > 0,5	11	krótkowzroczność	4 11,8%	19 22,1%	23 19,2%	Chi <sup>2</sup> =5,32 NS
		emmetropia	10 29,4%	36 41,9%	46 38,3%	
		nadwzroczność	20 58,8%	31 36,%	51 42,5%	
>=80 <80 < 60 <40 < 20	12	1 - Prawidłowe	4 11,8%	2 2,3%	6 5,%	Chi <sup>2</sup> = 8,12 NS
		2 - Łagodne	15 44,1%	31 36,%	46 38,3%	
		3 - Umiarkowane	8 23,5%	25 29,1%	33 27,5%	
		4 - Ciężkie	5 14,7%	11 12,8%	16 13,3%	
		5 - Ślepotą	2 5,9%	17 19,8%	19 15,8%	

Dsph – dioptria sferyczna, Dcyl – dioptria cylindryczna; CRT – centralna grubość siatkówki (*central retinal thickness*), BCVA – najlepsza skorygowana ostrość wzroku (*best corrected visual acuity*) mierzona na tablicy ETDRS

Zestawienie liczbowe i analizę statystyczną wad refrakcji badanych oczu pacjentów przedstawionych w postaci ekwiwalentu sferycznego w zależności od wieku i płci przedstawiono w tabeli (Tabela 11).

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w rozkładzie wad refrakcji w podziale na krótkowzroczność, emmetropię i nadwzroczność w zależności od wieku (do 75. roku życia oraz starsi) oraz od płci.



Tabela 11. Charakterystyka liczbowa wad refrakcji badanych oczu pacjentów przedstawionych w postaci ekwiwalentu sferycznego w zależności od wieku i płci.

Cechy	Podziały lub miana	Gwiek		Razem	Wynik testu
		1 - ≤ 75 lat	2 - > 75 lat		
Stan refrakcyjny oka u kobiet	krótkowzroczność	4 16,%	16 27,1%	20 23,8%	Chi <sup>2</sup> = 3,05 NS
	emmetropia	8 32,%	24 40,7%	32 38,1%	
	nadwzroczność	13 52,0%	19 32,20%	32 38,1%	
	Total	25 100,%	59 100,%	84 100,%	
Stan refrakcyjny oka u mężczyzn	krótkowzroczność	0 ,%	3 11,1%	3 3,6%	Chi <sup>2</sup> = 3,997 NS
	emmetropia	2 22,2%	12 44,4%	14 16,7%	
	nadwzroczność	7 77,8%	12 44,4%	19 22,6%	
	Total	9 100,%	27 100,%	36 42,9%	
Stan refrakcyjny oka u kobiet i mężczyzn	krótkowzroczność	4 11,8%	19 22,1%	23 19,2%	Chi <sup>2</sup> =5,244 NS
	emmetropia	10 29,4%	36 41,9%	46 38,3%	
	nadwzroczność	20 58,8%	31 36,%	51 42,5%	
	Total	34 100,%	86 100,%	120 100,%	

### **4.3. Przebieg leczenia**

Badano zmiany następujących cech w trakcie leczenia: refrakcja sferyczna, ekwiwalent sferyczny, CRT i BCVA w podziale na grupy wiekowe, płeć, występowanie lub brak AMD oraz pacjentów leczonych i nieleczonych. Każdą z tych wartości określano w punktach kontrolnych, poczynając od badania wyjściowego (B0), poprzez badania kolejne (B1–B7), aż do badania końcowego (BK) – łącznie 9 punktów kontrolnych.

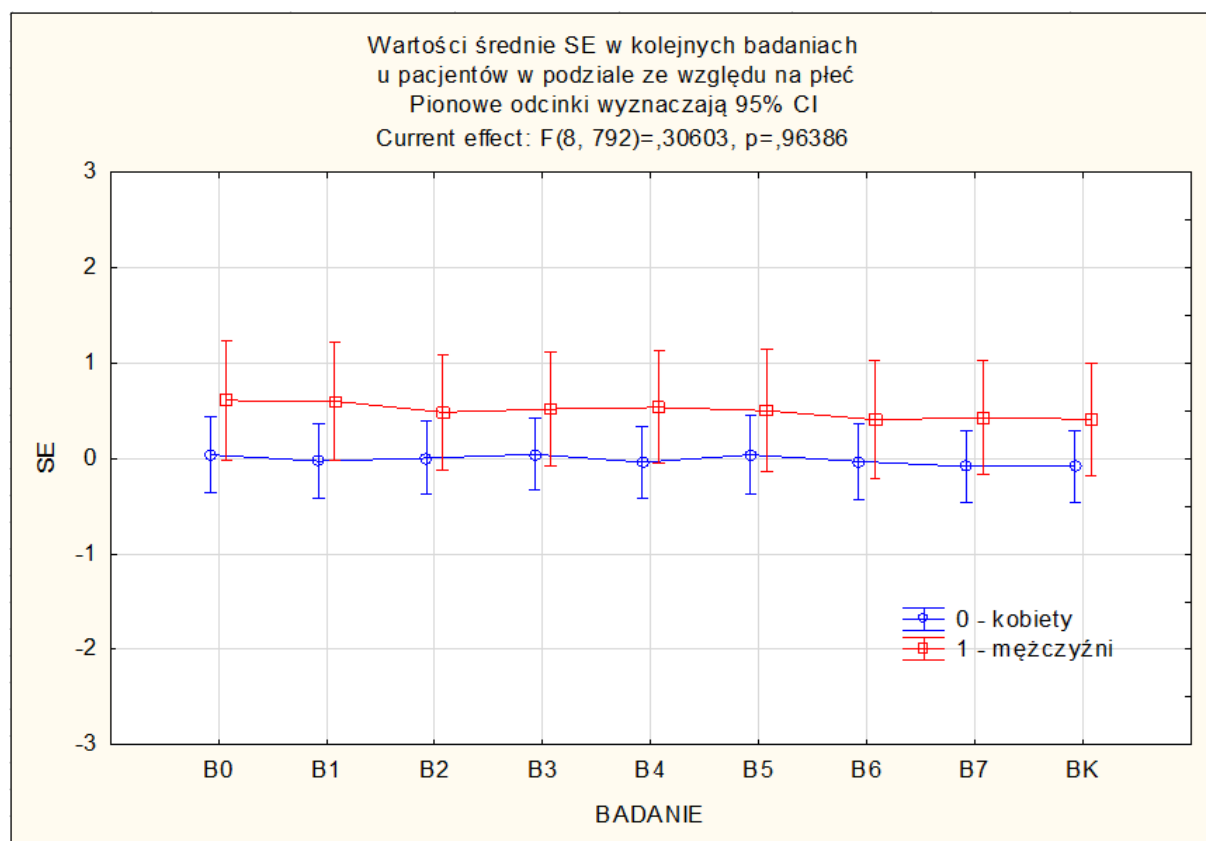
#### **4.3.1. Zmiany w zakresie wartości refrakcyjnych**

Stwierdzono, iż w podziale na kategorie opisane powyżej brak jest zmiany średnich wartości refrakcji sferycznej oraz ekwiwalentu sferycznego w kolejnych punktach kontrolnych. Poniżej zamieszczone są wykresy wraz z tabelami określającymi istotność statystyczną weryfikowaną testem post hoc LSD Fishera, ilustrujące przebieg leczenia i zmiany badanych cech.

Z analizy wykresów widać, iż przebieg wartości średnich SE w trakcie leczenia jest stabilny i niezależny od płci oraz od wieku przy podziale na grupy wiekowe do 75. roku życia i starszych (Rys. 3 i 4). Nie stwierdzono również istotnych zmian średnich wartości SE przy podziale według stanu siatkówki centralnej: SE pozostaje stabilny zarówno u pacjentów z wAMD, jak i zdrowych, u pacjentów z wAMD rozbitych na grupę leczoną i nieleczoną oraz pacjentów leczonych z powodu wAMD w porównaniu do grupy zdrowej (Rys. 5 – 7).

Tabela 12. Porównanie średnich wartości SE u kobiet i u mężczyzn w kolejnych badaniach w przebiegu leczenia.

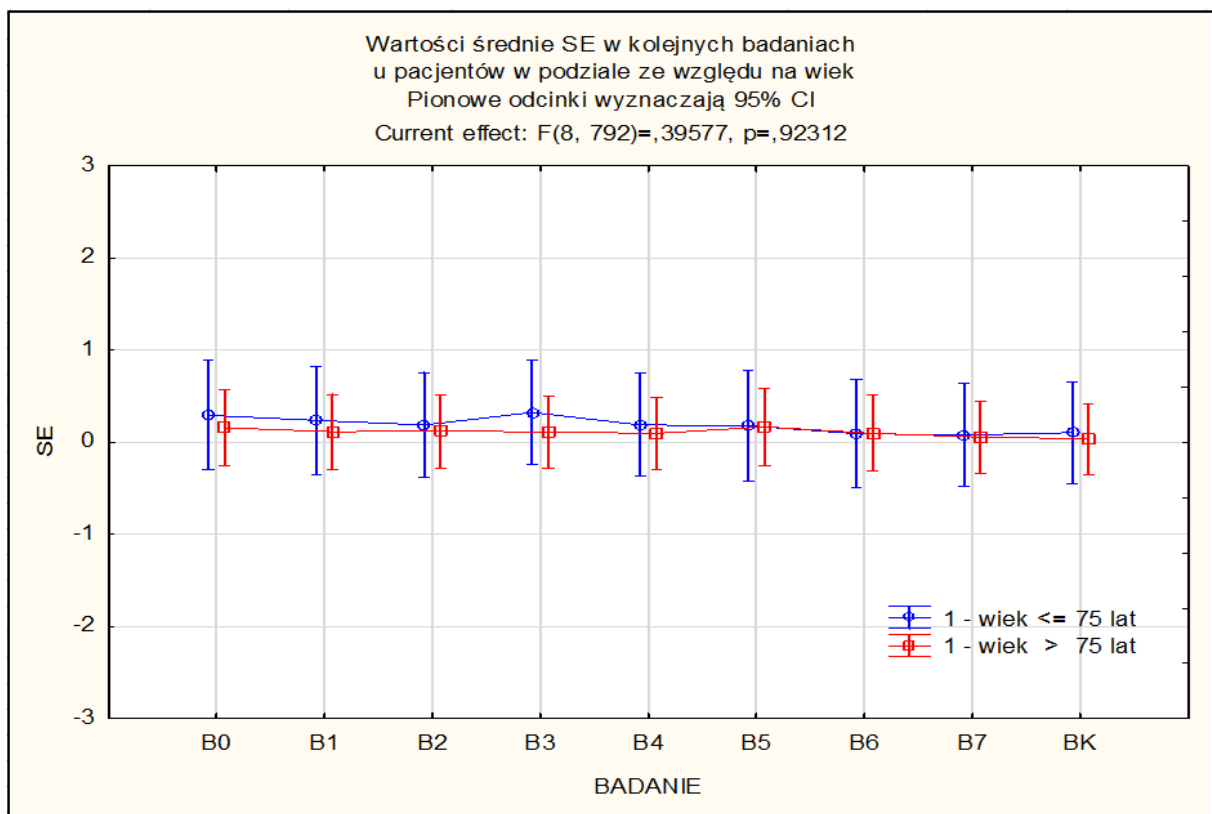
Kolejne badania	SE [D]		Wynik testu LSD Fishera
	0 – kobiety $\bar{x} \pm SD$	1 – mężczyźni $\bar{x} \pm SD$	
B0	0,04 ± 1,7	0,57 ± 1,12	p ≤ 0,1181 (NS)
B1	-0,02 ± 1,67	0,68 ± 1,12	p ≤ 0,087 (NS)
B2	0,01 ± 1,64	0,47 ± 1,19	p ≤ 0,189 (NS)
B3	0,05 ± 1,62	0,53 ± 1,1	p ≤ 0,194 (NS)
B4	-0,04 ± 1,6	0,56 ± 1,14	p ≤ 0,116 (NS)
B5	0,04 ± 1,74	0,52 ± 1,18	p ≤ 0,204 (NS)
B6	-0,03 ± 1,7	0,33 ± 1,19	p ≤ 0,231 (NS)
B7	-0,08 ± 1,61	0,35 ± 1,26	p ≤ 0,16 (NS)
BK	-0,08 ± 1,59	0,49 ± 1,17	p ≤ 0,175 (NS)



Rysunek 3. Wykres średnich wartości SE u pacjentów w podziale ze względu na płeć.

Tabela 13. Porównanie średnich wartości SE w dwóch grupach wiekowych w kolejnych badaniach w przebiegu leczenia.

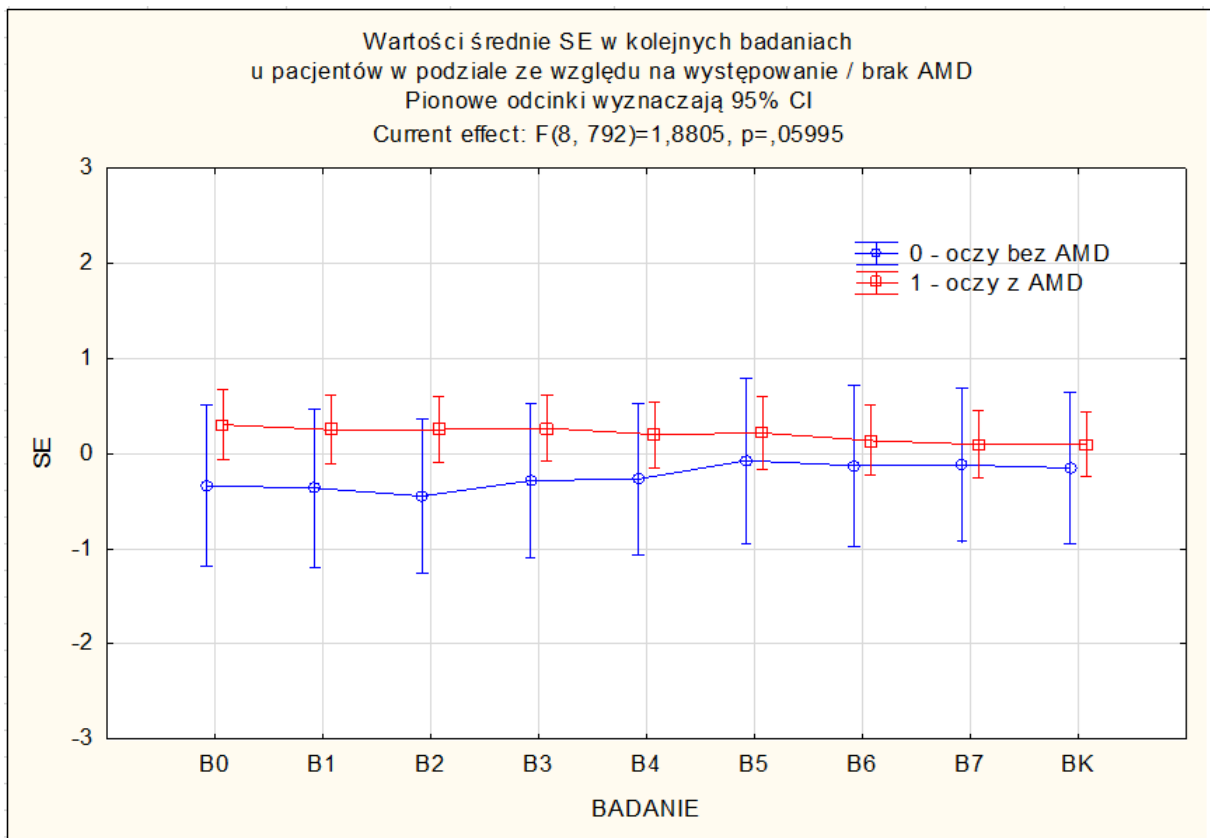
Kolejne badania	SE [D]		Wynik testu LSD Fishera
	1 - wiek ≤ 75 lat $\bar{x} \pm SD$	2 - wiek > 75 lat $\bar{x} \pm SD$	
B0	0,3 ± 1,72	0,16 ± 1,72	p ≤ 0,7026 (NS)
B1	0,24 ± 1,69	0,12 ± 1,69	p ≤ 0,729 (NS)
B2	0,19 ± 1,66	0,12 ± 1,66	p ≤ 0,852 (NS)
B3	0,33 ± 1,63	0,11 ± 1,63	p ≤ 0,551 (NS)
B4	0,19 ± 1,62	0,1 ± 1,62	p ≤ 0,8 (NS)
B5	0,18 ± 1,76	0,17 ± 1,76	p ≤ 0,971 (NS)
B6	0,09 ± 1,71	0,1 ± 1,71	p ≤ 0,99 (NS)
B7	0,08 ± 1,63	0,06 ± 1,63	p ≤ 0,951 (NS)
BK	0,11 ± 1,61	0,04 ± 1,61	p ≤ 0,849 (NS)



Rysunek 4. Wykres średnich wartości SE u pacjentów w dwóch grupach wiekowych.

Tabela 14. Porównanie średnich wartości SE w oczach z wAMD i bez wAMD w kolejnych badaniach w przebiegu leczenia

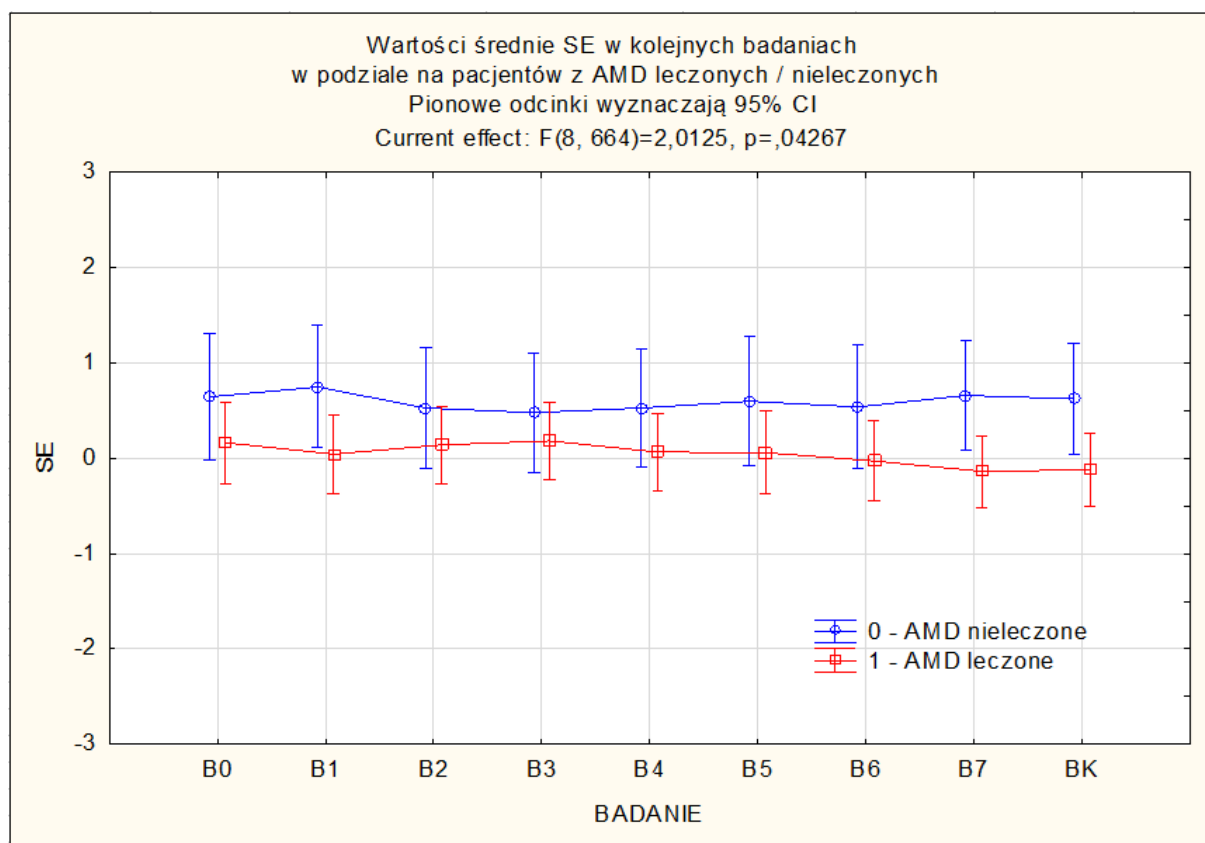
Kolejne badania	SE [D]		Wynik testu LSD Fishera
	0 – oczy bez AMD	1 – oczy z AMD	
	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	
B1	-0,36 ± 1,67	0,25 ± 1,67	$p \leq 0,179$ (NS)
B2	-0,45 ± 1,64	0,26 ± 1,64	$p \leq 0,124$ (NS)
B3	-0,28 ± 1,62	0,27 ± 1,62	$p \leq 0,225$ (NS)
B4	-0,27 ± 1,61	0,2 ± 1,61	$p \leq 0,302$ (NS)
B5	-0,07 ± 1,75	0,22 ± 1,75	$p \leq 0,524$ (NS)
B6	-0,13 ± 1,71	0,14 ± 1,71	$p \leq 0,56$ (NS)
B7	-0,12 ± 1,62	0,1 ± 1,62	$p \leq 0,633$ (NS)
BK	-0,15 ± 1,6	0,1 ± 1,6	$p \leq 0,584$ (NS)



Rysunek 5. Wykres wartości średnich SE w oczach z wAMD i bez wAMD.

Tabela 15. Porównanie średnich wartości SE w oczach z wAMD nieleczonym i leczonym w kolejnych badaniach w przebiegu leczenia.

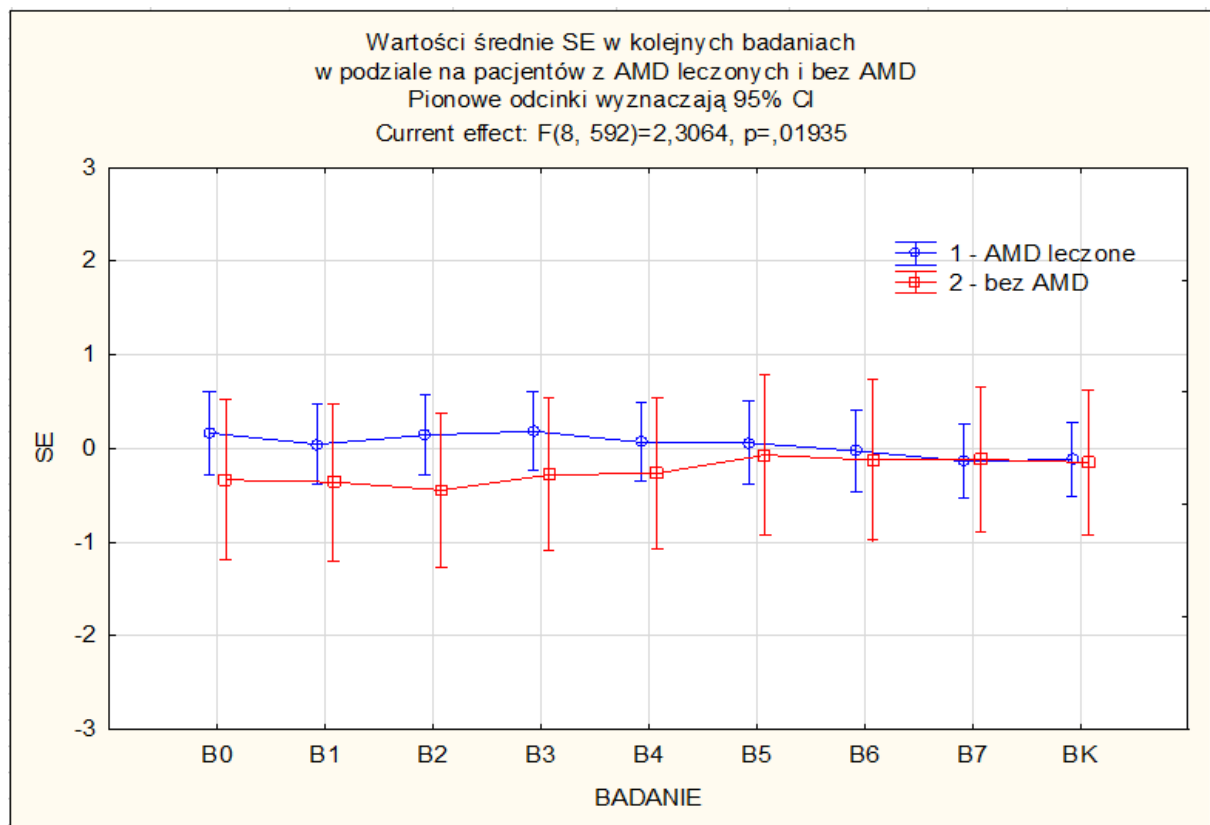
Kolejne badania	SE [D]		Wynik testu LSD Fishera
	0 – AMD nieleczone $\bar{x} \pm SD$	1 – AMD leczone $\bar{x} \pm SD$	
B0	0,75 ± 1,61	0,05 ± 1,61	p ≤ 0,066 (NS)
B1	0,53 ± 1,59	0,14 ± 1,59	p ≤ 0,307 (NS)
B2	0,48 ± 1,58	0,18 ± 1,58	p ≤ 0,435 (NS)
B3	0,53 ± 1,56	0,07 ± 1,56	p ≤ 0,223 (NS)
B4	0,6 ± 1,7	0,06 ± 1,7	p ≤ 0,157 (NS)
B5	0,54 ± 1,63	-0,03 ± 1,63	p ≤ 0,137 (NS)
B6	0,66 ± 1,46	-0,14 ± 1,46	<b>p ≤ 0,037</b>
B7	0,63 ± 1,48	-0,12 ± 1,48	p ≤ 0,052 (NS)
BK	0,75 ± 1,61	0,05 ± 1,61	p ≤ 0,066 (NS)



Rysunek 6. Wykres wartości średnich SE w oczach z wAMD nieleczonym i leczonym.

Tabela 16. Porównanie średnich wartości SE w oczach z leczonym wAMD i zdrowych w kolejnych badaniach w przebiegu leczenia.

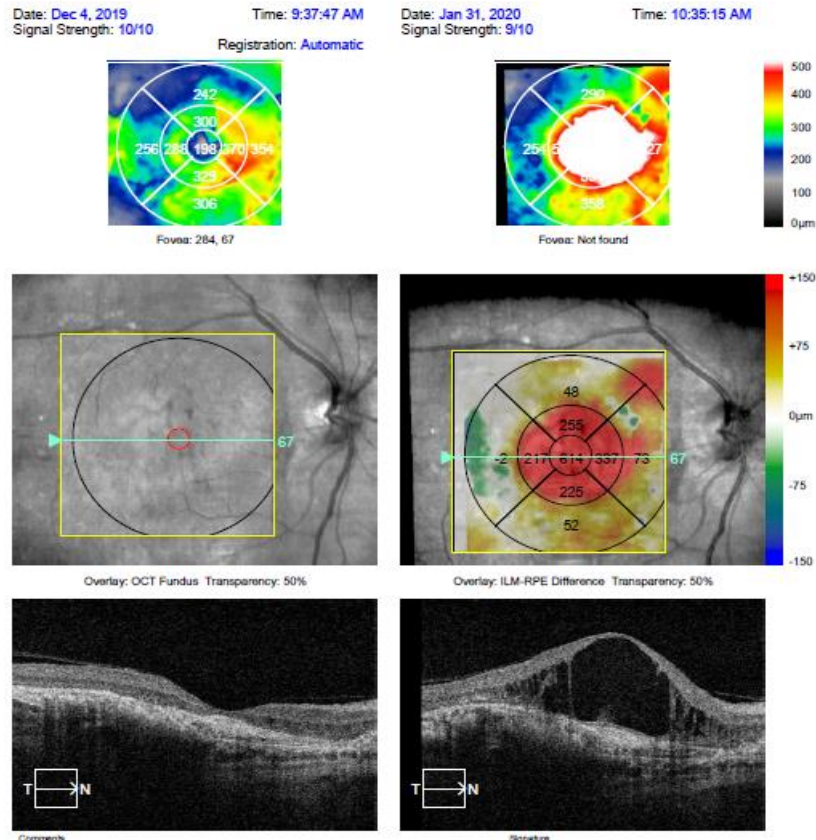
Kolejne badania	SE [D]		Wynik testu LSD Fishera
	1 – AMD leczone	2 – bez AMD	
	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	
B0	0,16 ± 1,72	-0,34 ± 1,72	p ≤ 0,2852 (NS)
B1	0,05 ± 1,69	-0,36 ± 1,69	p ≤ 0,386 (NS)
B2	0,14 ± 1,65	-0,45 ± 1,65	p ≤ 0,211 (NS)
B3	0,18 ± 1,64	-0,28 ± 1,64	p ≤ 0,321 (NS)
B4	0,07 ± 1,62	-0,27 ± 1,62	p ≤ 0,477 (NS)
B5	0,06 ± 1,72	-0,07 ± 1,72	p ≤ 0,779 (NS)
B6	-0,03 ± 1,72	-0,13 ± 1,72	p ≤ 0,834 (NS)
B7	-0,14 ± 1,56	-0,12 ± 1,56	p ≤ 0,969 (NS)
BK	-0,12 ± 1,55	-0,15 ± 1,55	p ≤ 0,949 (NS)



Rysunek 7. Wykres wartości średnich SE w oczach z leczonym wAMD i zdrowych.

### 4.3.2. Zmiany w zakresie wartości CRT

W przypadku średniej grubości siatkówki centralnej (CRT) brak było różnicy między wartościami notowanymi w kolejnych punktach kontrolnych w podziale ze względu na płeć (Rys. 9). Natomiast analiza zmian CRT w przypadku podziału na oczy ze zdiagnozowanym wAMD i oczy zdrowe wykazała, że grubość siatkówki centralnej u osób leczonych jest istotnie większa przed pierwszą iniekcją ( $p \leq 0,0025$ ), a później spada i jej wartość podobna jest do tej notowanej w oczach bez AMD (Rys. 10). Przy podziale zmiany wartości CRT na oczy leczone i nieleczone wykazano, iż są one istotnie różne w kolejnych badaniach ( $p = 0,00001$ ), przy czym dla grupy oczu nieleczonych wartość grubości siatkówki pozostaje względnie stała, a dla oczu leczonych istotnie zmniejsza się już po pierwszym podaniu leku i utrzymuje na tym poziomie do końca badania (Rys. 11). W tym podziale widoczny jest również duży rozrzut wartości uzyskanych dla oczu nieleczonych. Wynika on najprawdopodobniej ze złego stanu siatkówki w tych oczach i często bardzo wysokich wartości CRT, różniących się między badaniami z powodu trudności z automatyczną analizą skanu. Jednostkowo pojawiały się również sytuacje rzeczywistych istotnych wahań CRT w oczach z AMD w stadium bardzo zaawansowanym, jak ta przedstawiona na skanie poniżej (Rys. 8).

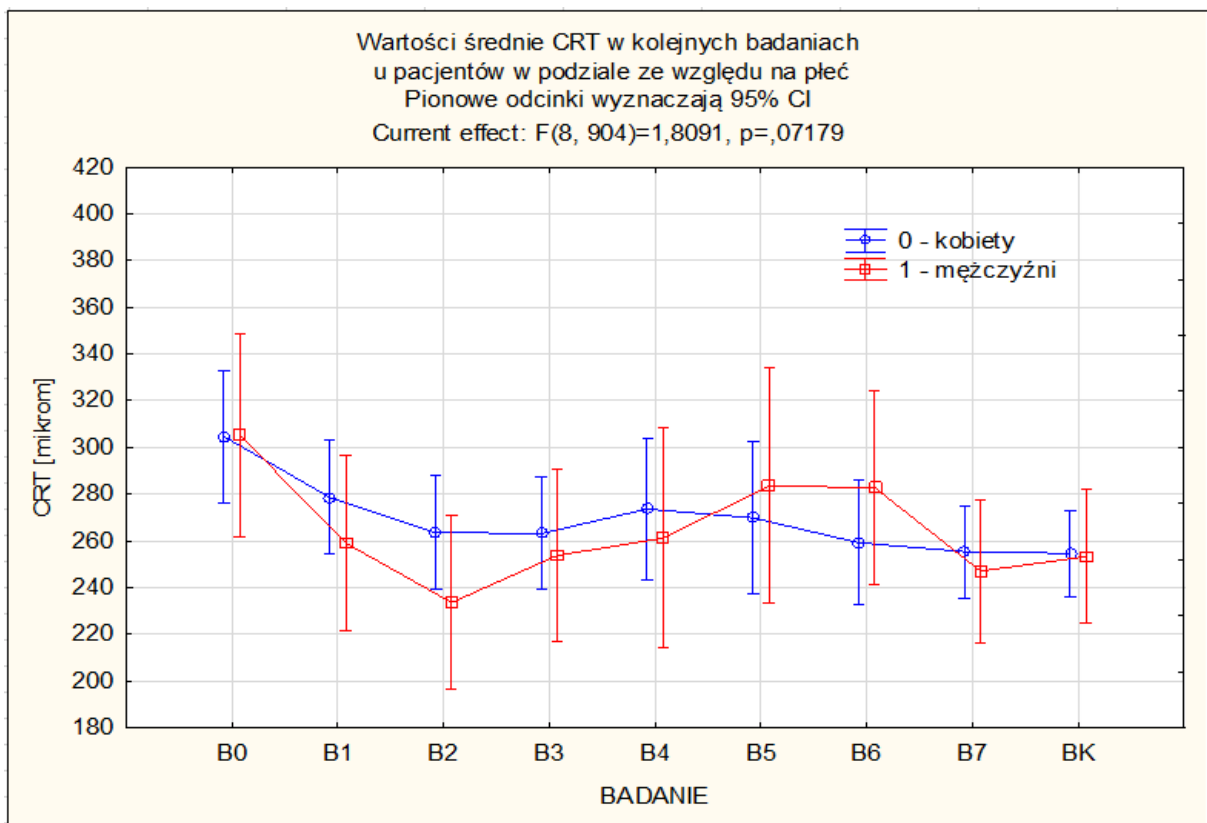


Rysunek 8. Ilustracja zmian CRT w oku z dokonanym wAMD (bez leczenia).



Tabela 17. Porównanie średnich wartości CRT u kobiet i u mężczyzn w kolejnych badaniach w przebiegu leczenia.

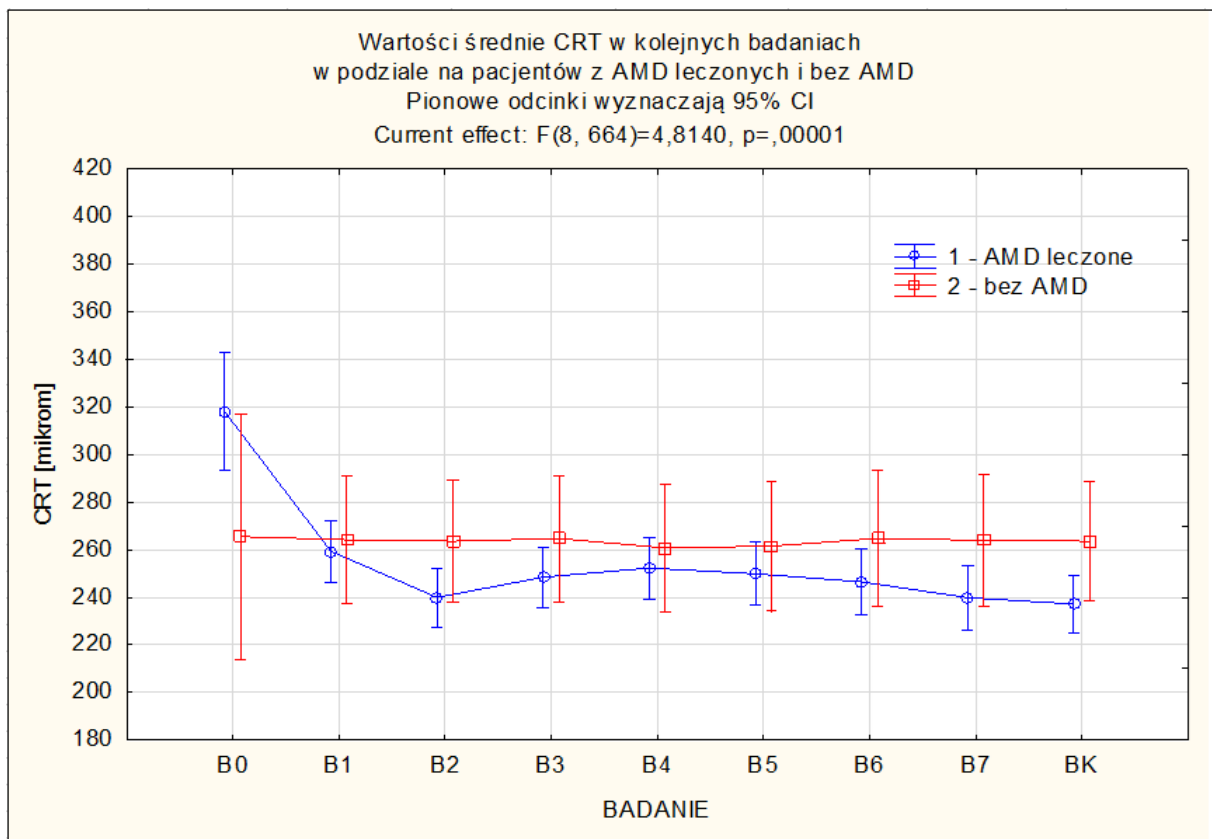
Kolejne badania	CRT [ $\mu\text{m}$ ]		Wynik testu LSD Fishera
	0 – kobiety	1 - mężczyźni	
	$\bar{x} \pm \text{SD}$	$\bar{x} \pm \text{SD}$	
B0	305 $\pm$ 129	305 $\pm$ 129	$p \leq 0,9785$ (NS)
B1	279 $\pm$ 111	259 $\pm$ 111	$p \leq 0,416$ (NS)
B2	264 $\pm$ 110	234 $\pm$ 110	$p \leq 0,213$ (NS)
B3	263 $\pm$ 109	254 $\pm$ 109	$p \leq 0,697$ (NS)
B4	274 $\pm$ 139	261 $\pm$ 139	$p \leq 0,603$ (NS)
B5	270 $\pm$ 148	284 $\pm$ 148	$p \leq 0,569$ (NS)
B6	259 $\pm$ 121	283 $\pm$ 121	$p \leq 0,326$ (NS)
B7	255 $\pm$ 90	247 $\pm$ 90	$p \leq 0,731$ (NS)
BK	255 $\pm$ 84	253 $\pm$ 84	$p \leq 0,956$ (NS)



Rysunek 9. Wykres średnich wartości CRT u kobiet i u mężczyzn.

Tabela 18. Porównanie średnich wartości CRT w oczach z wAMD leczonym i bez wAMD w kolejnych badaniach w przebiegu leczenia

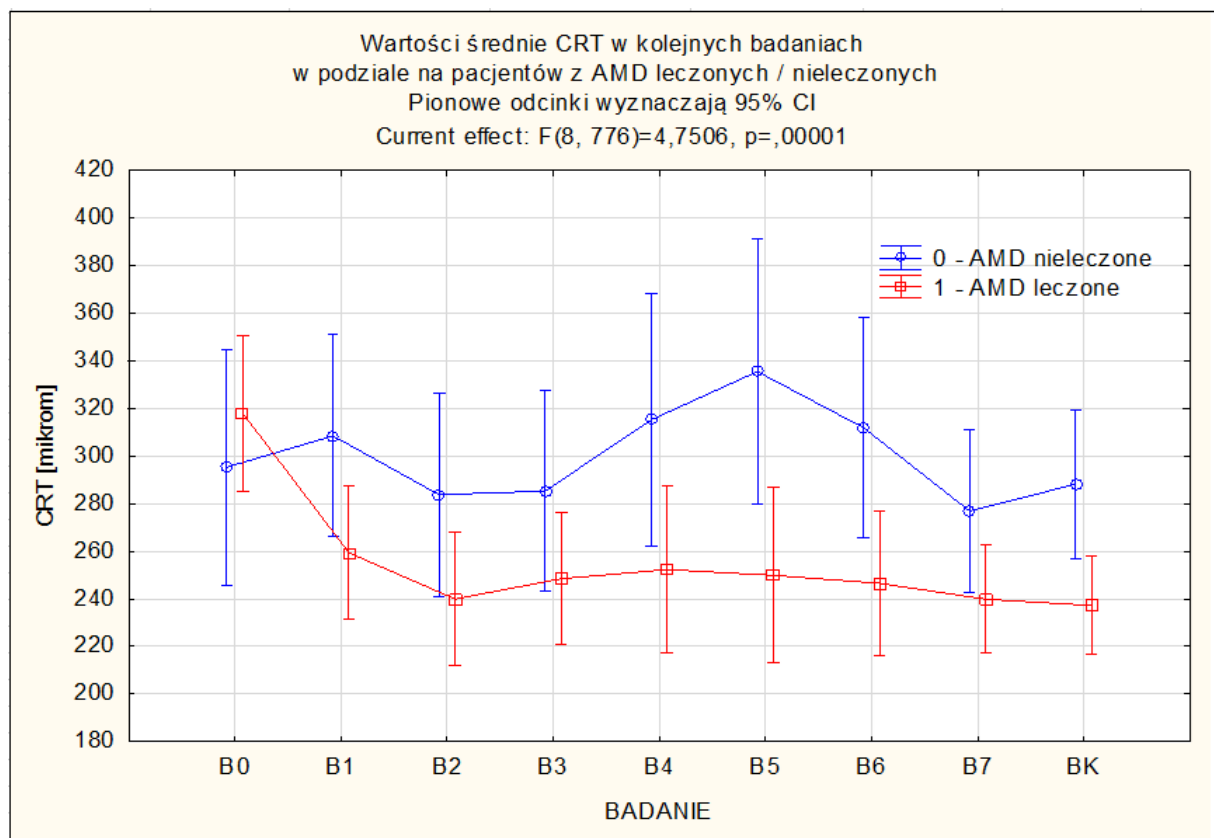
Kolejne badania	CRT [ $\mu\text{m}$ ]		Wynik testu LSD Fishera
	1 – AMD leczone $\bar{x} \pm \text{SD}$	2 – bez AMD $\bar{x} \pm \text{SD}$	
B0	318 $\pm$ 104	266 $\pm$ 104	$p \leq 0,0025$
B1	259 $\pm$ 54	264 $\pm$ 54	$p \leq 0,778$ (NS)
B2	240 $\pm$ 52	264 $\pm$ 52	$p \leq 0,168$ (NS)
B3	248 $\pm$ 53	265 $\pm$ 53	$p \leq 0,343$ (NS)
B4	252 $\pm$ 54	261 $\pm$ 54	$p \leq 0,622$ (NS)
B5	250 $\pm$ 55	262 $\pm$ 55	$p \leq 0,497$ (NS)
B6	247 $\pm$ 58	265 $\pm$ 58	$p \leq 0,287$ (NS)
B7	240 $\pm$ 56	264 $\pm$ 56	$p \leq 0,16$ (NS)
BK	237 $\pm$ 51	264 $\pm$ 51	$p \leq 0,125$ (NS)



Rysunek 10. Wykres średnich wartości CRT w oczach z wAMD leczonym i bez wAMD.

Tabela 19. Porównanie średnich wartości CRT w oczach z wAMD nieleczonym i leczonym w kolejnych badaniach w przebiegu leczenia

Kolejne badania	CRT [ $\mu\text{m}$ ]		Wynik testu LSD Fishera
	0 – AMD nieleczone $\bar{x} \pm \text{SD}$	1 – AMD leczone $\bar{x} \pm \text{SD}$	
B0	309 $\pm$ 117	259 $\pm$ 117	$p \leq 0,071$ (NS)
B1	284 $\pm$ 118	240 $\pm$ 118	$p \leq 0,107$ (NS)
B2	285 $\pm$ 116	248 $\pm$ 116	$p \leq 0,175$ (NS)
B3	315 $\pm$ 146	252 $\pm$ 146	$p \leq 0,021$
B4	336 $\pm$ 154	250 $\pm$ 154	$p \leq 0,002$
B5	312 $\pm$ 127	247 $\pm$ 127	$p \leq 0,017$
B6	277 $\pm$ 95	240 $\pm$ 95	$p \leq 0,173$ (NS)
B7	288 $\pm$ 86	237 $\pm$ 86	$p \leq 0,061$ (NS)
BK	309 $\pm$ 117	259 $\pm$ 117	$p \leq 0,071$ (NS)



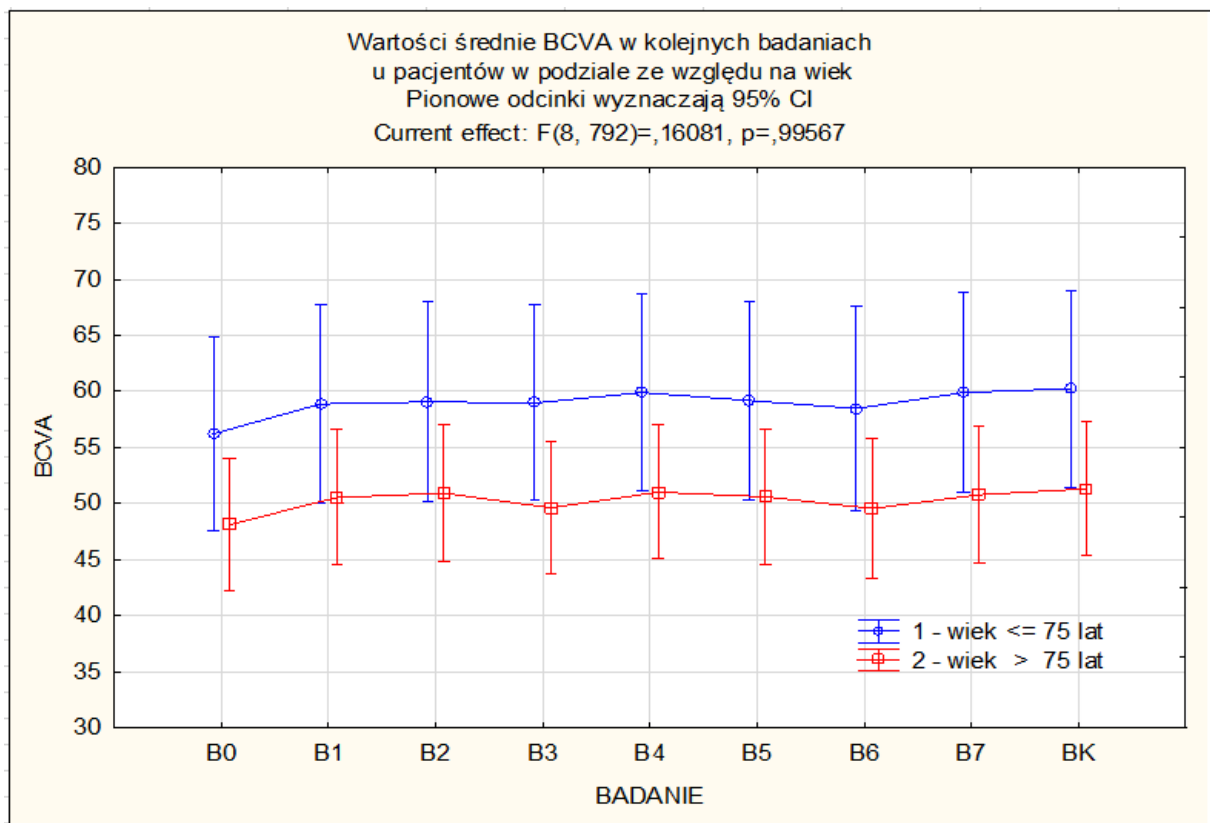
Rysunek 11. Wykres średnich wartości CRT w oczach z wAMD nieleczonym i leczonym.

### 4.3.3. Zmiany w zakresie BCVA

Wartość BCVA wykazywała zmienność w zależności od wieku: stwierdzono, iż pacjenci starsi (wiek powyżej 75 lat) widzą gorzej niż młodsi, jednak nie jest różnica statystycznie istotna ( $p \leq 0,086 - 0,136$ ) (Rys. 12). Większą różnicą cechowała się ostrość wzroku oczu ze zdiagnozowanym wAMD w porównaniu do oczu zdrowych oraz przy podziale na oczy leczone oraz zdyskwalifikowane z leczenia – te ostatnie miały istotnie niższe wyniki BCVA w każdym punkcie kontrolnym. Widać, iż leczenie AMD znacząco poprawia ostrość wzroku (BCVA) ( $p < 0,001$ ), podczas gdy w oczach z AMD nieleczonych wartość ta pozostaje na tym samym poziomie (Rys. 13 i 14). Wartość BCVA w czasie trwania leczenia oczu z AMD ulega progresywnej poprawie, nie osiąga jednak wartości notowanych w oczach bez AMD (Rys. 15). Wartość BCVA oczu z AMD nieleczonych pozostaje na tym samym poziomie (Rys. 14).

Tabela 20. Porównanie średnich wartości BCVA w dwóch grupach wiekowych w kolejnych badaniach w przebiegu leczenia.

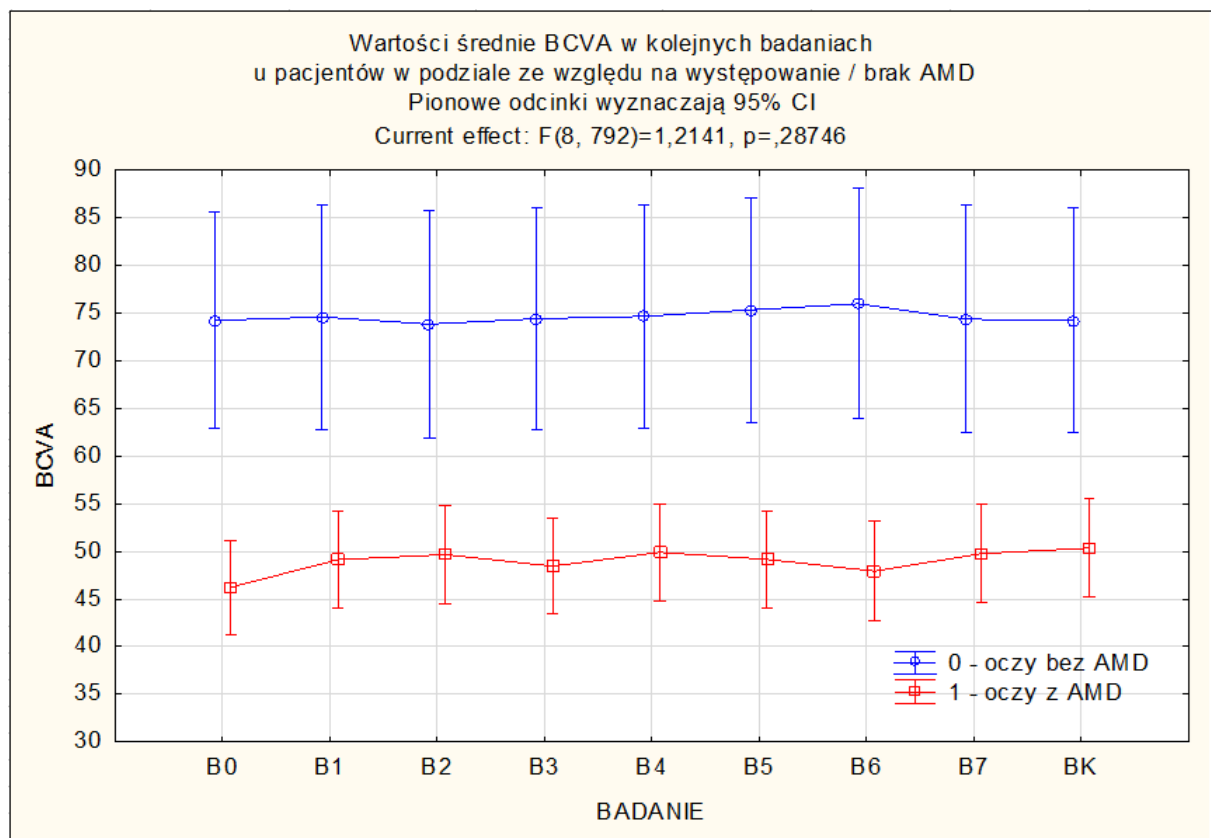
Kolejne badania	BCVA [litery]		Wynik testu LSD Fishera
	1 – wiek ≤ 75 lat	2 – wiek > 75 lat	
	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	
B0	56 ± 93	48 ± 56	$p \leq 0,1361$ (NS)
B1	59 ± 99	51 ± 59	$p \leq 0,126$ (NS)
B2	59 ± 99	51 ± 60	$p \leq 0,135$ (NS)
B3	59 ± 97	50 ± 58	$p \leq 0,086$ (NS)
B4	60 ± 99	51 ± 59	$p \leq 0,103$ (NS)
B5	59 ± 99	51 ± 60	$p \leq 0,115$ (NS)
B6	58 ± 101	50 ± 61	$p \leq 0,102$ (NS)
B7	60 ± 100	51 ± 60	$p \leq 0,094$ (NS)
BK	60 ± 99	51 ± 59	$p \leq 0,101$ (NS)



Rysunek 12. Wykres średnich wartości BCVA w dwóch grupach wiekowych.

Tabela 21. Porównanie średnich wartości BCVA w oczach bez wAMD i z wAMD w kolejnych badaniach w przebiegu leczenia.

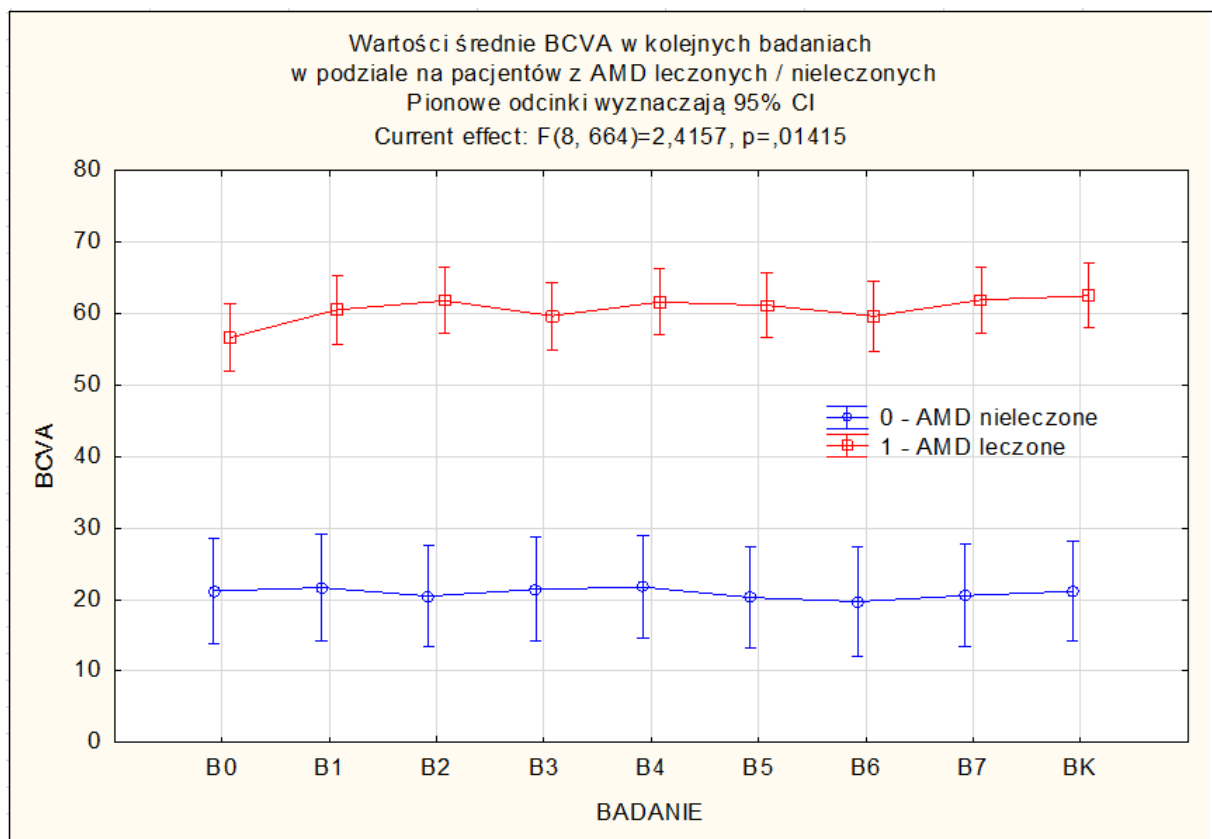
Kolejne badania	BCVA [litery]		Wynik testu LSD Fishera
	0 – oczy bez AMD	1 – oczy z AMD	
	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	
B0	74 ± 23	46 ± 23	$p \leq 0,001$
B1	75 ± 24	49 ± 24	$p \leq 0,001$
B2	74 ± 24	50 ± 24	$p \leq 0,001$
B3	74 ± 23	48 ± 23	$p \leq 0,001$
B4	75 ± 24	50 ± 24	$p \leq 0,001$
B5	75 ± 24	49 ± 24	$p \leq 0,001$
B6	76 ± 24	48 ± 24	$p \leq 0,001$
B7	74 ± 24	50 ± 24	$p \leq 0,001$
BK	74 ± 24	50 ± 24	$p \leq 0,001$



Rysunek 13. Wykres średnich wartości BCVA w oczach bez wAMD i z wAMD.

Tabela 22. Porównanie średnich wartości BCVA w oczach z wAMD nieleczonym i leczonym w kolejnych badaniach w przebiegu leczenia.

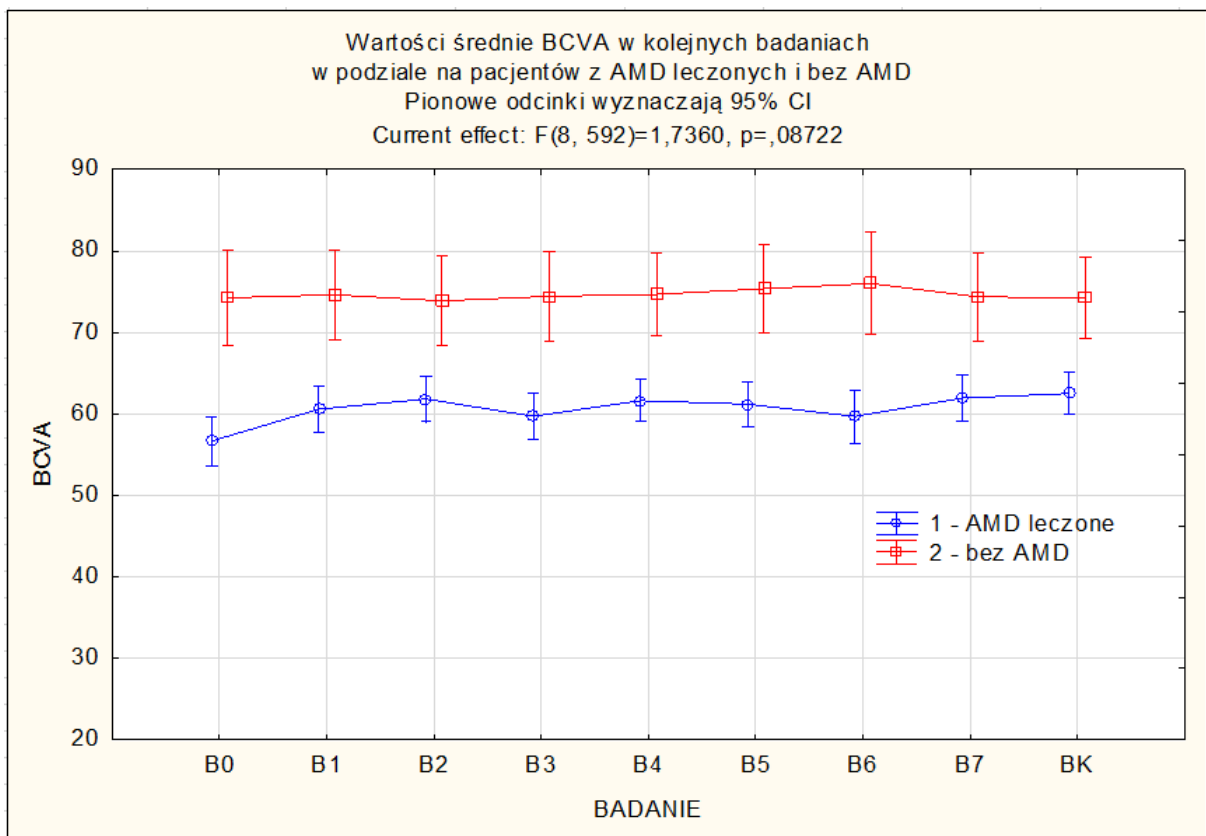
Kolejne badania	BCVA [litery]		Wynik testu LSD Fishera
	0 – AMD nieleczone $\bar{x} \pm SD$	1 – AMD leczone $\bar{x} \pm SD$	
B0	22 ± 19	61 ± 19	$p \leq 0,001$
B1	20 ± 18	62 ± 18	$p \leq 0,001$
B2	21 ± 18	60 ± 18	$p \leq 0,001$
B3	22 ± 18	62 ± 18	$p \leq 0,001$
B4	20 ± 18	61 ± 18	$p \leq 0,001$
B5	20 ± 19	60 ± 19	$p \leq 0,001$
B6	21 ± 18	62 ± 18	$p \leq 0,001$
B7	21 ± 18	63 ± 18	$p \leq 0,001$
BK	22 ± 19	61 ± 19	$p \leq 0,001$



Rysunek 14. Wykres średnich wartości BCVA w oczach z wAMD nieleczonym i leczonym.

Tabela 23. Porównanie średnich wartości BCVA w oczach z wAMD leczonych i bez AMD w kolejnych badaniach w przebiegu leczenia.

Kolejne badania	BCVA [litery]		Wynik testu LSD Fishera
	1 – oczy bez AMD	2 – oczy z AMD	
	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	
B0	57 ± 12	74 ± 12	$p \leq 0,001$
B1	61 ± 11	75 ± 11	$p \leq 0,001$
B2	62 ± 11	74 ± 11	$p \leq 0,001$
B3	60 ± 11	74 ± 11	$p \leq 0,001$
B4	62 ± 10	75 ± 10	$p \leq 0,001$
B5	61 ± 11	75 ± 11	$p \leq 0,001$
B6	60 ± 13	76 ± 13	$p \leq 0,001$
B7	62 ± 11	74 ± 11	$p \leq 0,001$
BK	63 ± 10	74 ± 10	$p \leq 0,001$



Rysunek 15. Wykres średnich wartości BCVA w oczach z wAMD leczonych i bez AMD.



#### **4.3.4. Analiza fluktuacji BCVA i SE w podziale na wielkość zmiany CRT**

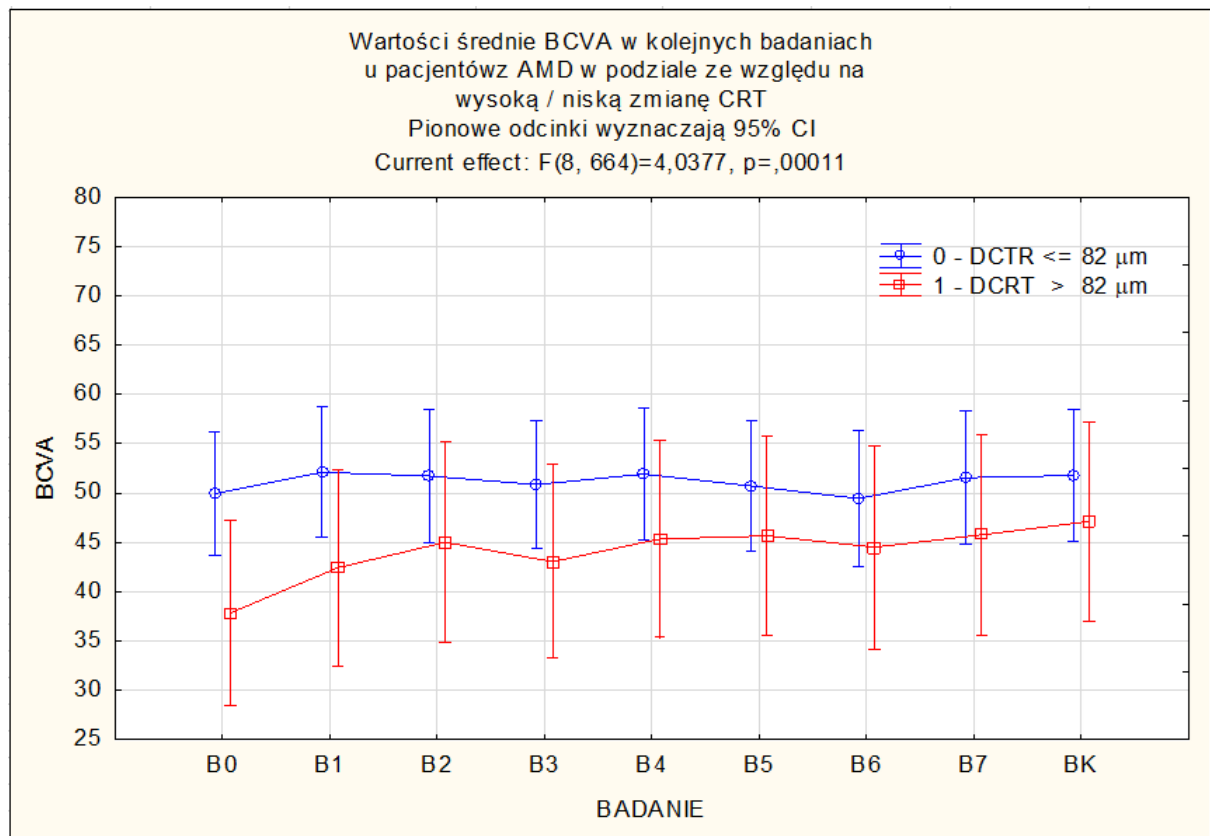
Zakres zmiany CRT dla całej populacji leczonej wynosił 82  $\mu\text{m}$ . Zakładając, iż wahania grubości siatkówki centralnej miałyby wpływ na długość gałki ocznej, a w konsekwencji na pomiar refrakcji, wartość zwiększenia lub zmniejszenia CRT powinna wynosić 160  $\mu\text{m}$ , by refrakcja zwiększyła się lub zmniejszyła o 0,5 D. Stąd też analiza zmian refrakcji i ostrości widzenia w podziale na pacjentów, u których CRT uległa zmniejszeniu o 82  $\mu\text{m}$  lub mniej oraz powyżej 82  $\mu\text{m}$ .

BCVA różniła się między grupami w badaniu wyjściowym: pacjenci z mniejszą zmianą CRT widzieli istotnie lepiej od pacjentów z drugiej grupy ( $p \leq 0,0481$ ). Było to najprawdopodobniej związane z faktem, iż mniejszy spadek CRT dotyczył najczęściej pacjentów z wyjściowo mniejszym obrzękiem plamki. W kolejnych punktach kontrolnych spadek CRT w obu grupach związany był z poprawą ostrości widzenia o podobnym stopniu w obu grupach (Rys. 16).

Inny wniosek dotyczył zmian refrakcji w postaci ekwiwalentu sferycznego. Dla obu grup brak było istotnie statystycznej różnicy między punktami kontrolnymi – refrakcja pozostawała stabilna bez względu na stopień zmniejszenia CRT (Rys. 17).

Tabela 24. Porównanie średnich wartości BCVA w podziale na wielkość średniej zmiany DCRT w kolejnych badaniach w przebiegu leczenia.

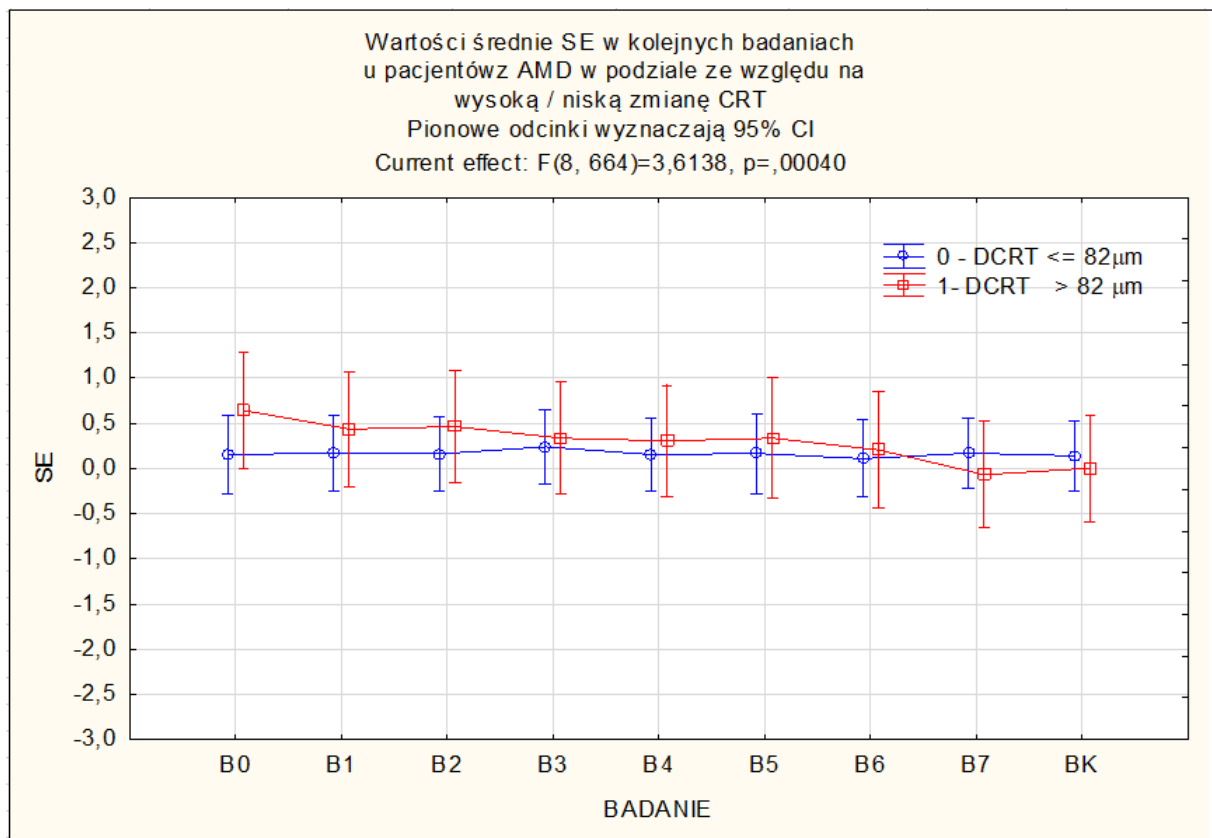
Kolejne badania	BCVA [litery]		Wynik testu LSD Fishera
	0 – DCRT ≤ 82 μm	1 – DCRT > 82 μm	
	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	
B0	50 ± 24	38 ± 24	<b>p ≤ 0,0481</b>
B1	52 ± 25	42 ± 25	p ≤ 0,112 (NS)
B2	52 ± 26	45 ± 26	p ≤ 0,268 (NS)
B3	51 ± 25	43 ± 25	p ≤ 0,199 (NS)
B4	52 ± 26	45 ± 26	p ≤ 0,279 (NS)
B5	51 ± 26	46 ± 26	p ≤ 0,404 (NS)
B6	49 ± 26	45 ± 26	p ≤ 0,415 (NS)
B7	52 ± 26	46 ± 26	p ≤ 0,341 (NS)
BK	52 ± 26	47 ± 26	p ≤ 0,441 (NS)



Rysunek 16. Wykres średnich wartości BCVA w podziale na wielkość średniej zmiany DCRT.

Tabela 25. Porównanie średnich wartości SE w podziale na wielkość średniej zmiany DCRT w kolejnych badaniach w przebiegu leczenia.

Kolejne badania	SE [D]		Wynik testu LSD Fishera
	0 – DCRT ≤ 82 μm	1 – DCRT > 82 μm	
	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	
B0	0,16 ± 1,67	0,64 ± 1,67	p ≤ 0,2004 (NS)
B1	0,17 ± 1,64	0,44 ± 1,64	p ≤ 0,484 (NS)
B2	0,16 ± 1,6	0,47 ± 1,6	p ≤ 0,425 (NS)
B3	0,24 ± 1,58	0,34 ± 1,58	p ≤ 0,802 (NS)
B4	0,16 ± 1,58	0,31 ± 1,58	p ≤ 0,691 (NS)
B5	0,17 ± 1,71	0,34 ± 1,71	p ≤ 0,656 (NS)
B6	0,11 ± 1,65	0,21 ± 1,65	p ≤ 0,799 (NS)
B7	0,17 ± 1,5	-0,07 ± 1,5	p ≤ 0,528 (NS)
BK	0,14 ± 1,51	0, ± 1,51	p ≤ 0,718 (NS)



Rysunek 17. Wykres średnich wartości SE w podziale na wielkość średniej zmiany DCRT.

#### 4.4. Analiza korelacji

W opracowanej analizie korelacji zmiennych takich jak wiek w momencie włączenia do badania, średnie bezwzględne wartości refrakcji sferycznej i ekwiwalentu sferycznego, grubość siatkówki centralnej (CRT) i najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA), gdzie brano pod uwagę wartości uzyskane w badaniu początkowym i końcowym, uzyskano następujące wnioski:

1. Ostrość wzroku pogarsza się z wiekiem.
2. Wraz z nasilaniem się wady refrakcji (wyrażonej jako uśredniona bezwzględna wartość refrakcji sferycznej oraz ekwiwalentu sferycznego), ostrość wzroku pogarsza się.
3. Im wyższa wyjściowa wartość CRT, tym wyższa będzie ona w badaniu końcowym.
4. Im wyższa wartość CRT, tym ostrość wzroku gorsza.

Tabela 26. Analiza współczynników korelacji.

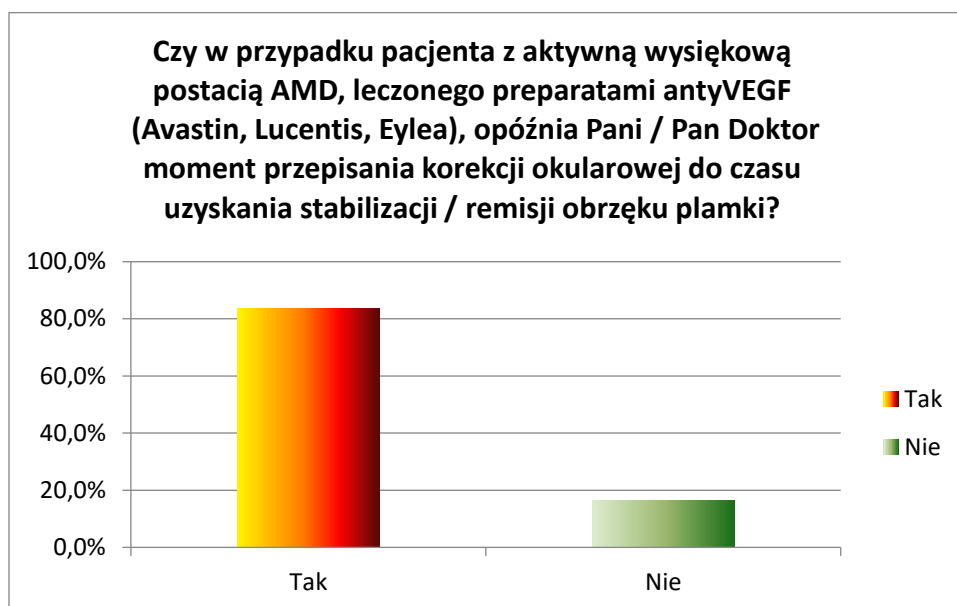
Zmienne	Wiek_0	MDSph_0	MDSph_9	MSE_0	MSE_9	CRT_0	CRT_9	BCVA_0	BCVA_9
Wiek_0	1,00 N= 120							-0,30 N= 120 p= 0,001	-0,28 N= 120 p= 0,002
MDSph_0		1,00 N= 120						-0,25 N= 120 p= 0,006	-0,24 N= 120 p= 0,009
MDSph_9			1,00 N= 120					-0,24 N= 120 p= 0,009	-0,25 N= 120 p= 0,006
MSE_0				1,00 N= 120				-0,26 N= 120 p= 0,004	-0,25 N= 120 p= 0,007
MSE_9					1,00 N= 120			-0,20 N= 120 p= 0,025	-0,24 N= 120 p= 0,008
CRT_0						1,00 N= 119	0,53 N= 119 p= 0,000	-0,23 N= 119 p= 0,010	
CRT_9						0,53 N= 119 p= 0,000	1,00 N= 120		-0,23 N= 120 p= 0,012
BCVA_0	-0,30 N= 120 p= 0,001	-0,25 N= 120 p= 0,006	-0,24 N= 120 p= 0,009	-0,26 N= 120 p= 0,004	-0,20 N= 120 p= 0,025	-0,23 N= 119 p= 0,010		1,00 N= 120	
BCVA_9	-0,28 N= 120 p= 0,002	-0,24 N= 120 p= 0,009	-0,25 N= 120 p= 0,006	-0,25 N= 120 p= 0,007	-0,24 N= 120 p= 0,008		-0,23 N= 120 p= 0,012		1,00 N= 120

Wiek\_0 – wiek w momencie włączenia do badania; MDSph\_0 – średnia bezwzględna wartość refrakcji sferycznej w badaniu wyjściowym, MDSph\_9 – średnia bezwzględna wartość refrakcji sferycznej w badaniu końcowym, MSE\_0 – średnia bezwzględna wartość ekwiwalentu sferycznego w badaniu wyjściowym, MSE\_9 – średnia bezwzględna wartość ekwiwalentu sferycznego w badaniu końcowym, CRT\_0 – średnia wartość centralnej grubości siatkówki w badaniu wyjściowym, CRT\_9 – średnia wartość centralnej grubości siatkówki w badaniu końcowym, BCVA\_0 – średnia wartość najlepszej skorygowanej ostrości wzroku w badaniu wyjściowym, BCVA\_9 – średnia wartość najlepszej skorygowanej ostrości wzroku w badaniu końcowym.

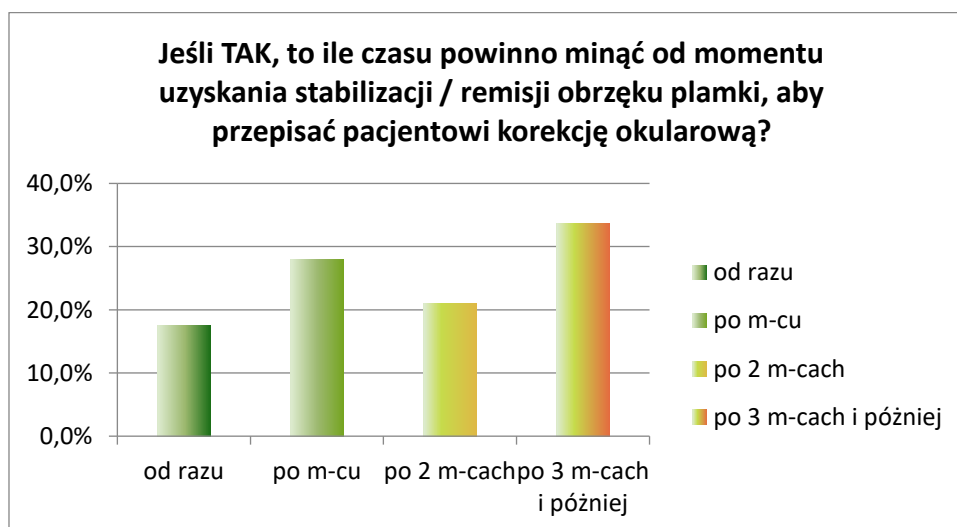
#### 4.5. Analiza opinii okulistów dotyczących doboru korekcji u pacjentów leczonych z powodu wAMD

Podjęcie okulistów do zagadnienia określenia właściwego momentu na przepisanie korekcji okularowej lub soczewkowej było oceniane na podstawie analizy przygotowanego kwestionariusza. Pytania zawarte w ankiecie widoczne są na rysunkach przedstawiających częstotliwość udzielanych odpowiedzi (Rys. 1 i 2). Ankiety wypełniane były anonimowo.

Odpowiedzi udzieliło 103 lekarzy, zarówno specjalistów chorób oczu, jak i lekarzy w trakcie specjalizacji.



Rysunek 18. Ankieta dla lekarzy okulistów: pytanie 1.



Rysunek 19. Ankieta dla lekarzy okulistów: pytanie 2.

Na podstawie analizy zebranych wyników widać, iż wśród okulistów dominuje przekonanie o konieczności opóźnienia doboru korekcji u pacjentów z wAMD w trakcie leczenia – 83,5% pytaných odpowiedziało twierdząco na wyżej przedstawione pytanie. Różnił się natomiast czas, jaki w opinii lekarza miałby potwierdzać stabilność refrakcji; najwięcej osób (33,7%) wybrało ostatnią odpowiedź, niejako skazując pacjenta na trzy lub więcej miesięcy oczekiwania na dobór okularów czy innych pomocy optycznych.

## 5. Dyskusja

W ostatnich latach mamy do czynienia ze starzeniem się społeczeństwa – aż do poprzedniego dziesięciolecia stale wydłużała się średnia długość życia: estymacja dla populacji polskiej to wzrost z 70,4 roku obecnie do 77,6, dla kobiet z 78,8 do 83,3 lat w 2035 r. (117). Biorąc pod uwagę szacowany wzrost zachorowalności na AMD na 100 000 rocznie oraz fakt, iż obecnie liczba chorych z AMD z ostrością widzenia na poziomie ślepoty waha się między 40 000 a 50 000, problem osób słabowidzących z powodu AMD będzie stale wzrastał (12).

Wiadomo, że istnieją schorzenia siatkówki centralnej, w których obrzęk płamki związany jest z przesunięciem refrakcji w stronę nadwzroczności (tzw. *hyperopic shift*). Do tych schorzeń zaliczamy między innymi centralną chorioretinopatię surowiczą (*central serous chorioretinopathy*, CSCR), w której pacjent we wczesnym stadium doświadcza zaburzeń widzenia w postaci zamglenia obrazu, co można poprawić, wykorzystując dodatnią korekcję okularową; po ustąpieniu obrzęku mamy do czynienia z powrotem refrakcji do stanu sprzed zachorowania (118). Do grupy schorzeń związanych z takim stanem refrakcyjnym zalicza się również zespół Vogta-Koyanagi-Harady czy odwarstwienie siatkówki (119); opisywano również zmianę refrakcji w kierunku nadwzroczności, związaną z guzami oczodołu (120).

W 2014 r. w *Ophthalmology* ukazała się praca Deaka i wsp. opisująca problem podobny do poruszanego w niniejszej dysertacji – autorzy postawili sobie za cel odpowiedź na pytanie, czy w trakcie leczenia cukrzycowego obrzęku płamki (*diabetic macular edema*, DME) mamy do czynienia z klinicznie istotną zmianą refrakcji. Przebadano 50 oczu 50 pacjentów z DME leczonych przy zastosowaniu trzech powszechnie stosowanych preparatów (ranibizumab, bevacizumab, triamcinolon) w iniekcjach doszkliskowych. Pacjenci byli badani w odstępach miesięcznych i leczeni według schematu PRN; oceniano między innymi refrakcję oraz centralną grubość siatkówki. Analizie poddano zmianę refrakcji między wizytą wyjściową (*baseline*) a wizytą, na której stwierdzano całkowitą resorpcję obrzęku płamki lub kiedy u danego pacjenta zanotowano najniższą CRT. Czas obserwacji wyniósł 12 miesięcy. Stwierdzono istotną statycznie zmianę BCVA oraz CRT, refrakcja natomiast, mierzona w postaci ekwiwalentu sferycznego, pozostała stabilna przez cały czas trwania badania (121).

W 2000 r. w „*British Journal of Ophthalmology*” opublikowano badanie autorstwa Okamoto i wsp. analizujące wahania refrakcji występujące podczas intensywnej normalizacji przewlekłej hiperglikemii u pacjentów z cukrzycą. Autorzy stwierdzili istotne przesunięcie w kierunku nadwzroczności (1,47 +/- 0,87 D) oraz jego wycofanie w przedziale od 14 do 84 dni

od uzyskania prawidłowych wartości glikemii. W trakcie całego okresu obserwacji nie stwierdzono zmian przedniej krzywizny rogówki, długości osiowej gałki ocznej czy głębokości komory przedniej. Autorzy badania jako możliwą przyczynę zmian refrakcji u osób z istotnymi wahaniami poziomu glukozy podają zmianę indeksu refrakcyjnego soczewki, ale podkreślają, że poznanie dokładnych przyczyn wymaga dalszych, szczegółowych badań (119).

W bazach publikacji nie ma wielu badań na temat zmiany refrakcji w wAMD po leczeniu antyVEGF. Biorąc jednak pod uwagę powszechne przekonanie o wpływie CRT na ekwiwalent sferyczny u pacjenta z AMD i związane z tym opóźnianie przepisywania korekcji, zasadnym wydaje się podjęcie próby odpowiedzi na pytanie, jak należy postępować z pacjentami z wAMD wymagającymi doboru korekcji, a będącymi w trakcie leczenia.

W 2015 r. w „Case Reports in Ophthalmology” ukazała się praca Hanharta i Chowera przedstawiająca przypadek obustronnych zmian refrakcji w unaczynionym PED leczonym preparatami antyVEGF. Autorzy pokazali, iż początkowo występujące odwarstwienie nabłonka barwnikowego wiązało się z hypermetropizacją, zaś spadek wysokości uniesienia RPE łączył się ze spadkiem wartości refrakcji. W opinii autorów publikacji jest to istotna przesłanka do oceny zmian refrakcji u pacjentów z wAMD w trakcie leczenia antyVEGF (122).

Przedmiotem niniejszej analizy były wyniki badań pacjentów ze zdiagnozowanym wAMD w jednym oku lub obu oczach, zakwalifikowanych do leczenia antyVEGF. Jednym z kryteriów włączenia była ostrość wzroku powyżej 50 liter na tablicy ETDRS (ekwiwalent 0,2 w notacji Snellena) oraz stan plamki, w ocenie badacza pozwalający na uzyskanie poprawy zarówno anatomicznej, jak i funkcjonalnej. Do badań wykonywanych przy kwalifikacji, oprócz standardowego przedmiotowego i podmiotowego badania okulistycznego, należało wykonanie OCT plamki oraz angiografii fluoresceinowej, która w dalszym etapie włączania pacjentów została zastąpiona badaniem angioOCT. Pacjenci zakwalifikowani do leczenia mieli podawane iniekcje antyVEGF (aflibercept, Eylea) początkowo w odstępach miesięcznych (3 iniekcje: dawka wysycająca), następnie, w pierwszym roku leczenia, co 2 miesiące. W drugim roku leczenia iniekcje były podawane „na żądanie”, w schemacie PRN. W razie dobrej odpowiedzi anatomicznej i funkcjonalnej (brak obrzęku siatkówki oraz uzyskanie najlepszej możliwej ostrości wzroku) odstępowano od podania iniekcji, wyznaczając termin następnej wizyty kontrolnej. Każdorazowo pacjent miał możliwość wcześniejszego zgłoszenia się na badanie w razie zaobserwowania pogorszenia widzenia czy metamorfopsji. Przy każdej wizycie badano najlepszą skorygowaną ostrość wzroku na tablicach logMAR, określano refrakcję na



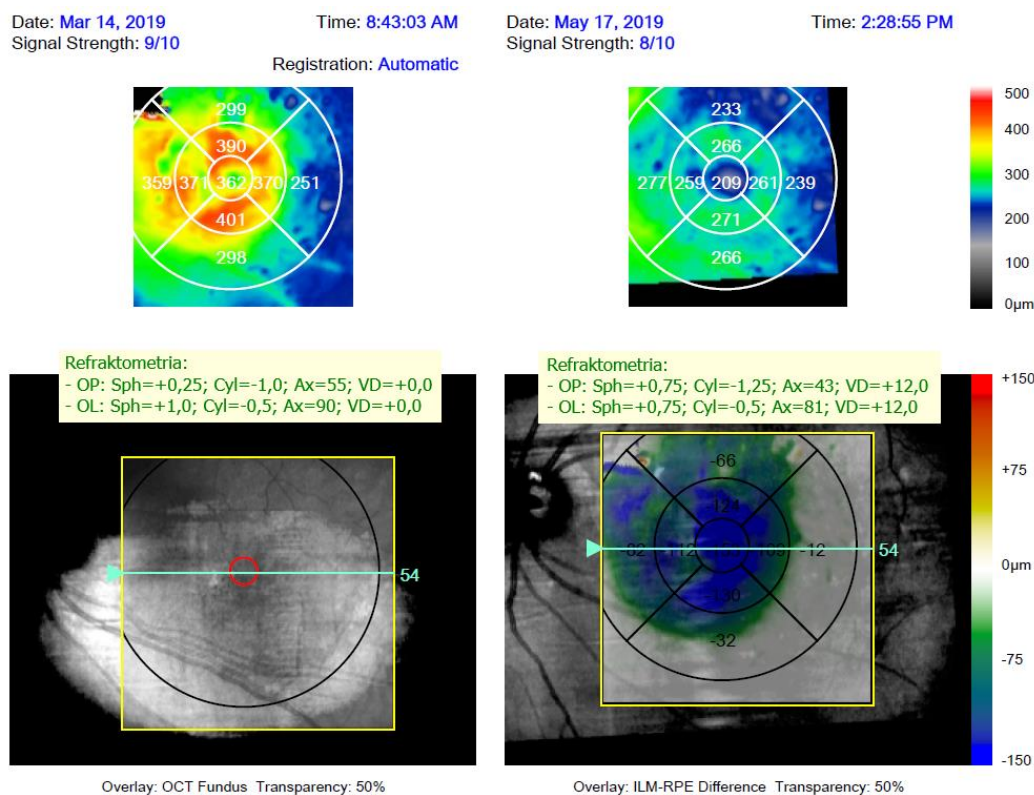
autorefraktometrze oraz wykonywano badanie OCT plamki z pomiarem centralnej grubości siatkówki.

Analiza zebranych danych nie wykazała zmiany refrakcji w przebiegu leczenia, mimo iż w większości przypadków uzyskano poprawę najlepszej skorygowanej ostrości wzroku oraz spadek grubości siatkówki centralnej.

Wiadomo, iż refrakcja układu optycznego oka zmienia się z wiekiem. Duże badania populacyjne wykazały, iż istnieje statystycznie istotna różnica refrakcji między grupami wiekowymi: z wiekiem u osób dorosłych zmniejsza się krótkowzroczność do około siódmej / ósmej dekady życia, by potem znów się zwiększyć, nadwzroczność zaś odwrotnie – nasila się u pacjentów w wieku 49 do 54 lat, później zaś tempo jej progresji spada u osób do 74. roku życia. W badaniu The Beaver Dam Eye Study w analizie 10-letniej stwierdzono zmianę o +0,54 D u pacjentów między 43. a 59. rokiem życia, zaś u pacjentów po 70. roku życia zmiana wynosiła -0,41 D (123). Podobne wyniki uzyskano w innych badaniach (108,109,124). Ponadto w badaniu The Blue Mountains Eye Study w obserwacji 10-letniej stwierdzono, iż przesunięcie w kierunku krótkowzroczności związane jest również z progresją zaćmy jądrowej: na przestrzeni czasu średnia zmiana refrakcji wynosiła -0,96 D i +0,26 D odpowiednio u osób z zaćmą jądrową i bez niej. Zaobserwowano również zmianę długości osiowej gałki ocznej: w obserwacji dziesięcioletniej średnia długość gałki zmniejszyła się z 23,61 mm w populacji między 59. a 64. rokiem życia do 23,15 mm u osób powyżej 85. roku życia; zjawisko to nie miało jednak wpływu na zmianę refrakcji (124).

W badaniu oceniającym zależność między zwyrodnieniem plamki związanym z wiekiem a wadą refrakcji Yurtseven i wsp. stwierdzili, iż najczęściej występującym stanem refrakcyjnym jest nadwzroczność. Była ona obecna u 71,4% badanej populacji; emmetropia i myopia dotyczyły odpowiednio 18,4% oraz 10,2% populacji. Łącznie przebadano 196 oczu 98 pacjentów (116). Porównanie badań Blue Mountains Eye Study oraz Beaver Dam Eye Study pokazuje, iż w grupie wiekowej między 65. a 84. rokiem życia nadwzroczność występowała u około 68% populacji, emmetropia u około 19,5%, zaś miopia u około 12,5% populacji (108). Wyniki te współgrają z danymi uzyskanymi w niniejszej rozprawie, gdzie procentowy rozkład wad refrakcji przedstawiał się podobnie, aczkolwiek mniejsza była różnica między grupą nadwzroczą a emmetropijną (*vide* rozdz. 4.1. Charakterystyka grupy badanej). Co ciekawe, w badaniu Jonasa i wsp. stwierdzono istotnie niższe stężenie VEGF w oczach miopijnych w porównaniu do oczu nadwzrocznych. Może to częściowo tłumaczyć niższą częstość występowania wAMD w oczach krótkowzrocznych (125).

Wiadomo, iż długość osiowa gałki ocznej przekłada się na moc optyczną gałki ocznej (88). Różnica 1000  $\mu\text{m}$  powinna zaowocować zmianą refrakcji o 3 D, a zatem zmiana refrakcji o 0,5 D, czyli taka, która uzasadnia przepisanie nowej korekcji, powinna być wywołana przesunięciem długości osiowej o około 165  $\mu\text{m}$ . W grupie badanej zaobserwowane zmniejszenie CRT wyniosło 82  $\mu\text{m}$  i nie było związane z istotną zmianą refrakcji. Jednak również w przypadkach większych różnic, tak jak ta przedstawiona na skanie poniżej, z naniesionymi przedrukami badania refrakcji, gdzie zmniejszenie CRT wyniosło 159  $\mu\text{m}$ , nie obserwowano istotnych wahań SE: w tym przypadku zmiana SE wynosiła -0,25 D (Rys. 20).



Rysunek 20. Ilustracja zmian CRT i towarzyszące wydruki refrakcji u pacjenta z wAMD po iniekcji Eylea.

Z obrzękiem plamki i długością osiową wiąże się jeszcze jeden aspekt anatomiczny. W „Greafe’s Archives of Clinical Experimental Ophthalmology” w 2006 r. Ueda i wsp. opublikowali badania dotyczące zależności między grubością siatkówki w plamce a różnicy w pomiarach długości osiowej (*axial length*, AL) gałki ocznej. Praca dotyczyła oczu z obrzękiem plamki, w większość cukrzycowym, nie brano jednak pod uwagę oczu z AMD. Porównywano dwie metody pomiarów długości osiowej: częściową koherentną interferometrię (IOL Master)

oraz kontaktową ultrasonografię (USG). O ile w zdrowych oczach wartości AL nie różniły bez względu na zastosowaną metodę, to w przypadku istnienia obrzęku plamki stwierdzono istotną korelację między grubością siatkówki w plamce a długością osiową gałki ocznej: im większy obrzęk plamki, tym większa różnica między metodami pomiarowymi, ze zmniejszaniem wartości AL przy pomiarze metodą USG (126).

Wspomniana powyżej różnica między metodami pomiarowymi wynika ze sposobu pomiaru: długość gałki ocznej mierzona przy użyciu biometrii optycznej zawiera się między przednią powierzchnią rogówki a nabłonkiem barwnikowym, podczas gdy aparat USG mierzy długość do błony granicznej wewnętrznej. Ta różnica nie ma znaczenia w warunkach fizjologicznych, jednak patologia tylnego bieguna, a taką jest obrzęk plamki, powoduje istotne rozsuniecie obu tych struktur, a zatem zafałszowanie wyników na niekorzyść metody ultradźwiękowej. Stąd też najprawdopodobniej wynika zmiana refrakcji w schorzeniach takich jak CSCR, w których mamy do czynienia z uniesieniem nabłonka barwnikowego (*pigment epithelial detachment*, PED), a zatem pozornym skróceniem długości – hypermetropizacją gałki ocznej. Obrzęk plamki związany z AMD może przebiegać z uniesieniem zarówno wewnętrznych warstw siatkówki, jak i nabłonka barwnikowego, zatem jak najbardziej zasadne wydaje się zbadanie kwestii zmiany refrakcji w przebiegu leczenia. W cytowanym badaniu w grupie leczonych pacjentów nie stwierdzono istotnej zmiany refrakcji mimo spadku CRT. Należy jednak zauważyć, że pacjenci nie byli podzieleni według patofizjologii obrzęku plamki.

To zjawisko każe nam się zastanowić nad rozróżnieniem obrzęku plamki pod względem jego morfologii: obrzęk śród- i podsiatkówkowy bez uniesienia RPE nie powinien mieć wpływu na pomiar długości gałki ocznej, a w związku z tym na refrakcję. Być może jednak postaci obrzęku plamki z uniesieniem nabłonka barwnikowego (PED) mogą zaburzać pomiary w sposób na tyle istotny, że wyniki badań na autorefraktometrze czy chociażby długość gałki ocznej uzyskana metodą biometrii optycznej okażą się niewiarygodne.

Odrębnym zagadnieniem jest korygowanie wad refrakcji i korzystanie z korekcji optycznej przez osoby starsze. Thiagalingam i wsp. opublikowali wnioski z The Blue Mountain Eye Study, czyli badania populacyjnego, którym objęto ponad 3500 mieszkańców Australii. Artykuł, który ukazał się w 2002 r. w „British Journal of Ophthalmology”, opisywał czynniki związane z nieskorygowaną wadą refrakcji w populacji osób starszych. Jako klinicznie istotną wadę refrakcji określono sytuację, w której za pomocą dobranej korekcji udało się uzyskać poprawę ostrości wzroku o 10 lub więcej liter na tablicach logMAR (dwie lub więcej linii) u pacjentów, u których nieskorygowana ostrość wzroku wynosiła 6/9 lub mniej.

Nieskorygowaną wadę refrakcji stwierdzono u nieco ponad 10% badanej populacji. Po analizie zmiennych badacze doszli do wniosku, iż czynnikami, które należało powiązać z tą sytuacją były: starszy wiek, nadwzroczność, dłuższy czas, jaki upłynął od ostatniej wizyty u okulisty, praca fizyczna jako źródło utrzymania (obecnie lub w przeszłości), przebywanie na rencie i samotność. Natomiast stosowanie (obecnie lub w przeszłości) korekcji do dali oraz prowadzenie samochodu związane były z rzadszym występowaniem nieskorygowanej wady refrakcji. A zatem starszy wiek oraz gorsza sytuacja socjoekonomiczna i samotność współistnieją z nieskorygowaną wadą refrakcji. Zwłaszcza w przypadku wieku istniała ścisła korelacja: dla każdego kolejnych 10 lat życia prawdopodobieństwo wystąpienia nieskorygowanej wady refrakcji wzrastało o 51%.

Pacjenci z nadwzrocznością, u których wada nasila się z wiekiem, mogą nie mieć świadomości, iż pogarszającą się ostrość wzroku można poprawić korekcją okularową lub soczewkową. Osoby te mają raczej skłonność do przypisywania słabszego widzenia zmianom związanym z wiekiem, a nie wadzie refrakcji. Ponadto są przekonani – jako że w młodości nie mieli potrzeby korzystania z okularów do dali – że nie ma podstaw sądzić, iż sytuacja ta z wiekiem miałyby się zmienić. Wśród przyczyn niestosowania korekcji w przypadku istnienia wady refrakcji autorzy badania na podstawie analizy wyników wymieniają również obawę przed ponoszeniem wysokich kosztów oraz brak wiedzy o potencjalnych korzyściach płynących z korzystania z okularów bądź soczewek. Autorzy podkreślają również rolę społecznego odizolowania, które wiąże się z rzadszym korzystaniem z usług medycznych, nie tylko tych związanych z problemami okulistycznymi. Dobrą motywację stanowi chęć jazdy samochodem – starsi kierowcy byli bardziej chętni, by korzystać z korekcji optycznej, częściej też poddawali się badaniom okulistycznym niż osoby, które nie prowadzą samochodu. Autorzy badania stawiają pytanie, czy za tym ostatnim stoi większa potrzeba dobrej ostrości wzroku do dali, czy też istotna łatwość dotarcia do lekarza (101).

Widać zatem, iż wśród starszych osób, a to właśnie tacy pacjenci zasilają szeregi chorych na AMD, dobór korekcji stanowi istotny problem, wymagający uważnego potraktowania. Rolą lekarza czy optometrysty w tym przypadku jest nie tylko sprawne posługiwanie się przyrządami optycznymi, ale również wiedza na temat częstego występowania nieskorygowanej wady refrakcji, przyczyn istnienia takiego zjawiska oraz możliwości pomocy osobom słabowidzącym. Do tych ostatnich zaliczyć należy znajomość zasad doboru korekcji u osób z wAMD. Niniejsze badanie ma na celu doprecyzowanie jednego z aspektów tego zagadnienia, czyli właściwego momentu przeprowadzenia procedury doboru korekcji.

Do słabych stron badania należy zaliczyć jego retrospektywność oraz brak podziału pacjentów ze względu na morfologię obrzęku płamki. Podział taki mógłby dać odpowiedź na pytanie, czy uniesienie nabłonka barwnikowego ma wpływ na długość gałki ocznej i na zmianę refrakcji. Nie rozróżniano też pacjentów ze względu na stan soczewki, a zatem nie można wykluczyć wpływu postępu zaćmy na stan refrakcyjny oka. Należy jednak podkreślić, iż w trakcie całej obserwacji stan soczewki u danego pacjenta pozostawał bez zmian. Dodatkowo, w odróżnieniu od pracy Deaka i wsp., będącej niejako inspiracją dla prezentowanego badania, nie stosowano analizy refrakcji na podstawie badania z kasetą okulistyczną, ale wyniki badań z autorefraktometru. Był to jednak zamysł świadomy, mający na celu wykluczenie subiektywności oceny refrakcji przez badającego. Ponadto, u osób starszych wynik badania na autorefraktometrze nie jest obarczony swoim podstawowym błędem, jakim jest czynna akomodacja.

Biorąc pod uwagę udowodnioną zmianę refrakcji w schorzeniach takich jak CSCR, zasadne wydaje się domniemanie istnienia podobnego zjawiska w przypadku obrzęku płamki w AMD. W istocie – większość okulistów stoi na straży przekonania, iż refrakcja u tych pacjentów nie jest stabilna w trakcie leczenia: na podstawie analizy odpowiedzi na pytania zawarte w ankiecie przedstawionej w podrozdziale 4.5. widać, iż lekarze skłaniają się ku wydłużonemu okresowi obserwacji przed przepisaniem pacjentowi ewentualnej korekcji.

Podobnej odpowiedzi na pytanie o właściwy moment na dobór korekcji udzielili okuliści pytani przez Sima i wsp.: zapytani, czy opóźniają przepisanie korekcji okularowej u pacjentów w trakcie leczenia DME (metoda leczenia: laseroterapia), 23% okulistów odpowiedziało, że czeka dwa tygodnie od momentu wdrożenia terapii, zaś 41% pytanych za optymalny uznało okres 3 miesiące. Wypełnione ankiety odesłało 39 z zapytanych 59 lekarzy (127).

Biorąc zatem pod uwagę częstość występowania obrzęku płamki w AMD, istotne pogorszenie widzenia z nim związane oraz powszechne przekonanie o braku stabilności refrakcji w trakcie leczenia, wnioskuje się, iż jest to temat wymagający uważnego potraktowania. Jeśli badania na większej grupie osób potwierdziłyby wnioski z niniejszej rozprawy, oznaczałoby to istotną korzyść dla pacjentów z wAMD: jak wykazano wcześniej w niniejszej rozprawie, jakość życia pacjentów w sposób istotny zależy od ich jakości widzenia, a na tę ostatnią duży wpływ ma dobór korekcji czy pomocy optycznych.

## 6. Wnioski

Na podstawie analizy wyników badań zawartych w niniejszej rozprawie można wyprowadzić następujące wnioski:

1. Leczenie wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem wpływa na zmianę CRT oraz na ostrość wzroku.
2. Zmniejszenie centralnej grubości siatkówki jest pozytywnie skorelowane z poprawą ostrości widzenia.
3. Zmiana centralnej grubości siatkówki nie ma wpływu na refrakcję sferyczną ani na ekwiwalent sferyczny.
4. Większość lekarzy okulistów jest przekonana, iż leczenie wAMD / zmiana CRT ma wpływ na refrakcję u danego pacjenta, w związku z czym opóźnia przepisanie korekcji i/lub pomocy optycznych: ponad 80% leczących czeka na stabilizację w przebiegu leczenia, a tylko ok. 17% przepisuje korekcję zaraz po uzyskaniu stabilizacji.
5. Ponieważ brak jest związku między CRT a refrakcją u pacjentów z wAMD, przepisanie korekcji i/lub pomocy optycznych może odbywać się na każdym etapie leczenia.

## **7. Streszczenie**

Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem, a zwłaszcza jego postać wysiękowa przebiegająca z obrzękiem plamki, jest jedną z najczęstszych przyczyn utraty widzenia w populacji osób starszych w krajach rozwiniętych. Leczenie tego schorzenia, według aktualnej wiedzy medycznej, wymaga podawania preparatów antyVEGF w postaci iniekcji do komory ciała szklistego, powtarzanego w odstępach kilkutygodniowych. Postępowanie to w większości przypadków skutkuje zmniejszeniem lub całkowitym wycofaniem się obrzęku plamki, jednak choroba, nawet mimo leczenia, charakteryzuje się okresami remisji i zaostrzeń.

Wiadomo, że istnieją schorzenia siatkówki związane ze zmianą refrakcji w przypadku obrzęku plamki. Do takich schorzeń należy na przykład centralna chorioretinopatia surowicza (CSCR), w której pojawienie się obrzęku skutkuje hypermetropizacją gałki ocznej; opisywano również zmianę refrakcji w przypadku odwarstwienia siatkówki czy guzów gałki ocznej. Stąd też pomysł, aby zaplanować badanie, które pozwoliłoby określić, czy obrzęk plamki w przebiegu AMD, a przede wszystkim jego zmniejszenie w wyniku leczenia iniekcjami antyVEGF, związane jest ze zmianą refrakcji.

### **Cel pracy**

Celem pracy było określenie, czy spadek centralnej grubości siatkówki mierzony w badaniu OCT w przypadku leczenia preparatami antyVEGF u pacjentów z wAMD związany jest z istotną statycznie zmianą refrakcji, a zatem czy praktykowane przez wielu okulistów i optometrystów odkładanie momentu przepisania korekcji do czasu resorpcji obrzęku plamki jest postępowaniem właściwym. Wynik badania mógłby posłużyć do określenia wytycznych odnośnie do właściwego momentu na przepisanie korekcji pacjentom leczonym z powodu wAMD.

### **Materiały i metody**

Grupę badaną stanowili pacjenci z obrzękiem plamki wywołanym zwyrodnieniem plamki związanym z wiekiem, leczeni doszkliskowymi iniekcjami preparatów antyVEGF. Pod uwagę brano wyniki dotyczące zarówno oczu leczonych, oczu chorych niezakwalifikowanych do leczenia oraz oczu zdrowych.

Analizowano wyniki następujących badań: refrakcja mierzona na autorefraktometrze, zapisywana w postaci ekwiwalentu sferycznego, najlepsza skorygowana ostrość wzroku mierzona na tablicach ETDRS i zapisywana w postaci liczby prawidłowo przeczytanych liter, centralna grubość siatkówki mierzona przy użyciu optycznej koherentnej tomografii (OCT) plamki oraz korelacja zmian tych parametrów z zastosowanym leczeniem (iniekcje preparatów antyVEGF) zgodnie z wytycznymi według ChPL.

Oceniano wyniki badań łącznie 120 oczu u 62 pacjentów (19 mężczyzn i 43 kobiet), leczonych w Ośrodku Okulistyki Klinicznej Spektrum we Wrocławiu. U wszystkich badanych wykonywano pełne badanie okulistyczne, w tym wymienione wyżej badania przy każdym punkcie kontrolnym. Odstęp między badaniami wynosił od miesiąca do 2 miesięcy. Wszystkie oczy leczone spełniały kryteria włączenia opisane w podrozdziale 3.1.

Analizie statystycznej poddano wyniki badania OCT w postaci CRT, BCVA i refrakcję w postaci wartości sferycznych / cylindrycznych oraz ekwiwalentu sferycznego. Do weryfikacji hipotez statystycznych wykorzystano testy nieparametryczne: Manna-Whitneya i Kruskala-Wallisa (zmienne niezależne), test Wilcoxon (zmienne zależne) oraz testem porównań wielokrotnych ANOVA dla prób w kolejnych badaniach diagnostycznych. Dla cech jakościowych wykorzystano test Chi<sup>2</sup>. Powiązanie cech ciągłych między sobą badano za pomocą współczynnika korelacji Pearsona.

## **Wyniki**

Rozkład stanów refrakcyjnych oczu leczonych ( $n = 71$ ) na początku badania przedstawiał się następująco: 12 oczu (16,9%) było krótkowzrocznych, 28 oczu (39,4%) emmetropijnych, zaś 31 (43,7%) nadwzrocznych i nie stwierdzono istotnej statystycznie zmiany w ostatnim punkcie kontrolnym. Takiej zmiany nie stwierdzono również w grupie oczu nieleczonych ( $n = 33$ ).

Refrakcja oczu leczonych, zapisywana w postaci ekwiwalentu sferycznego i mierzona na początku badania, wynosiła  $0,46 \pm 1,84$  D, a w oczach nieleczonych  $0,9 \pm 2,03$  D. Brak było istotnej statystycznie różnicy między obiema grupami w badaniu wyjściowym, nie stwierdzono jej również przy porównaniu początkowego i końcowego punktu kontrolnego dla obu grup.

Średnia wartość CRT w oczach leczonych w badaniu wyjściowym wynosiła  $319 \pm 113$   $\mu$ m, zaś średnia BCVA mierzona na tablicach logarytmicznych i zapisywana w postaci liczby przeczytanych liter wynosiła  $56 \pm 13$ . W badaniu końcowym wartości te wynosiły odpowiednio



237 ± 54 μm oraz 62 ± 11 liter. Różnice te były istotnie statystycznie, odwrotnie niż w grupie oczu nieleczonych.

Podsumowując, stwierdzono, iż mimo zmiany wartości CRT w przebiegu leczenia, refrakcja nie ulega istotnie statystycznym zmianom; leczenie miało natomiast pozytywny wpływ na ostrość wzroku.

## **Wnioski**

Na podstawie przeprowadzonej analizy można pokusić się o postawienie tezy, iż brak jest zależności między zmianą CRT w przebiegu leczenia wAMD a stanem refrakcyjnym gałki ocznej. W związku z powyższym dobór właściwej korekcji czy pomocy optycznych można przeprowadzić na każdym etapie leczenia. Należy podkreślić, że w większości przypadków pacjentami z AMD są osoby słabowidzące w wyniku samej choroby podstawowej, dlatego opóźnianie doboru możliwej do zastosowania korekcji byłoby niepotrzebnym pozbawianiem ich pomocy optycznej.

## **8. Summary**

Age-related macular degeneration, especially its wet form characterised by macular edema is one of the most common cause of blindness among older people in developed countries. Treatment of this disease according to the up-to-date medical knowledge requires antiVEGF drugs in the form of intravitreal injections once every few weeks. This line of treatment in most cases results in reduction or even total withdrawal of the macular edema but the course of the disease even when treated is characterised by remission and exacerbation periods.

It is well know that medical conditions exists in which change of refraction occurs when a macular edema is present. One of them is central serous chorioretinopathy (CSCR) when a macular edema is associated with a hyperopic shift; moreover change of refractive power was noted related to retinal detachment or ocular tumors. Hence the idea to plan a research allowing to determine whether macular edema related to wAMD and more importantly, its reduction in the course of treatment results in a change in refractive power.

### **Aim of the study**

The aim of the study was to determine whether a drop of a central retinal thickness (CRT) measured by OCT resulting from antiVEGF treatment in patients with wAMD is related to statistically significant refractive power change, therefore whether a common practice of postponing a prescription of optical aids till the stabilisation of the macula is achieved is a reasonable procedure. The result of the study could be used to create guidelines for the proper moment to form a prescription for patients treated for wAMD.

### **Material and methods**

The study population consisted of patients with macular edema caused by wAMD treated with antiVEGF injections. Taken into account were data concerning both eyes qualified and not qualified for treatment, as well healthy ones.

Analysed were data concerning following tests: refractive power measured by autorefractometer and noted as a spherical equivalent, best corrected visual acuity measured on ETDRS charts and noted as number of properly recognised letters, central retinal thickness

measured by OCT and correlation of the above mentioned parameters with the treatment (antiVEGF injections) employed in accordance with Summary of Product Characteristics.

Evaluated were data from 120 eyes / 62 patients (19 men, 43 women) treated in Ophthalmology Clinical Centre Spektrum, Wroclaw, Poland. All patients underwent the complete ophthalmic examination, including the above mentioned tests at every visit. Time period between visits varied between one to two months. All eyes treated fulfilled the inclusion criteria described in chapter 3.1.

The statistical analyses included OCT measurements of central retinal thickness, best corrected visual acuity and refractive power as spherical dioptres / spherical equivalent. To verify the statistical hypothesis nonparametric tests were used: Mann-Whitney's and Kruskal-Wallis' (independent variables), Wilcoxon's (dependent variables) and multiple comparison test ANOVA for samples in following tests. For qualitative characteristics test chi<sup>2</sup> was used. Pearson correlation coefficient was used to measure correlation of linear characteristics

## **Results**

Mean refractive errors' distribution of eyes treated (n = 71) at baseline was as follows: 12 eyes (16,9%) were myopic, 28 (39,4%) emmetropic and 31 (43,7%) hyperopic and there was no statistically significant change in the final examination's results in this nor in the not-qualified for treatment group (n = 33).

Refractive power of treated eyes noted as spherical equivalent and measured at baseline was  $0,46 \pm 1,84$  D and  $0,9 \pm 2,03$  D in the not-treated group. There was no statistically significant difference between the two groups nor it was noted when the baseline and final examination for the two groups were compared.

Mean central retinal thickness in treated eyes at baseline was  $319 \pm 113$   $\mu$ m and best corrected visual acuity was  $56 \pm 13$  letters measured on ETDRS charts. Final examination the data were  $237 \pm 54$   $\mu$ m and  $62 \pm 11$  letters accordingly. These differences were statistically significant, as opposed to the non-treated group.

To summarise, even though the CRT values change in the course of antiVEGF treatment, the refractive power does not. The treatment has a positive effect of the visual acuity though.

## **Conclusions**

Based on hereby presented analyse one may presume that there is no correlation between change of CRT in the course of treatment for a wAMD and a refractive power. As such there is no reason to detain the prescription of the optical aids for the AMD patients till the stabilisation of the macula is achieved. It is worth emphasising that in most cases people suffering from AMD are already low-vision patients because of the underlying disease and as such any delay in prescription would be an unnecessary deprivation of the optical aids.

## 9. Wykaz skrótów

<b>AIDS</b>	acquired immunodeficiency syndrome – nabyty zespół upośledzenia odporności
<b>ANCHOR</b>	Anti-VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization in AMD Anti-VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization in AMD – badanie kliniczne oceniające leczenie CNV preparatami antyVEGF w wysiękowej postaci AMD
<b>AL</b>	axial length – długość osiowa
<b>AMD</b>	age-related macular degeneration – zwyrodnienie plamki związane z wiekiem
<b>antyVEGF</b>	anti-vascular endothelial growth factor – inhibitor czynnika wzrostu śródbłonna naczyń
<b>ARCHWAY</b>	A Phase III Study to Evaluate the Port Delivery System Implant With Ranibizumab Compared With Monthly Ranibizumab Injections in Participants With Wet Age-Related Macular Degeneration – badanie III fazy porównujące system podawania leku przez port do comiesięcznych iniekcji ranibizumabu u pacjentów z wysiękową postacią AMD
<b>AREDS</b>	Age-Related Eye Disease Study – badanie kliniczne nad schorzeniami oka związanymi z wiekiem
<b>BCVA</b>	best corrected visual acuity – najlepsza skorygowana ostrość wzroku
<b>BDES</b>	The Beaver Dam Eye Study – badanie populacyjne dotyczące występowania chorób oczu na mieszkańcach Ameryki Północnej
<b>BMES</b>	The Blue Mountains Eye Study – badanie populacyjne dotyczące występowania chorób oczu na mieszkańcach Australii
<b>BNVA</b>	best corrected near visual acuity – najlepsza skorygowana ostrość wzroku do bliży
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CNV</b>	choroidal neovascularisation – neowaskularyzacja naczyniówkowa
<b>CRT</b>	central retinal thickness – centralna grubość siatkówki
<b>cSLO</b>	confocal scanning laser ophthalmoscope – konfokalna skaningowa oftalmoskopia laserowa
<b>CSCR</b>	central serous chorioretinopathy – centralna surowicza chorioretinopatia
<b>D</b>	dioptria
<b>Dcyl</b>	dioptria cylindryczna
<b>Dsph</b>	dioptria sferyczna
<b>DHA</b>	docosahexaenoic acid – kwas dokozaheksaenowy
<b>Dsph</b>	dioptria sferyczna
<b>DME</b>	diabetic macular edema – cukrzycowy obrzęk plamki
<b>ELM</b>	external limiting membrane – błona graniczna zewnętrzna

<b>ETDRS</b>	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study – wielośrodkowe badanie kliniczne oceniające schematy leczenia retinopatii cukrzycowej
<b>FA</b>	fluorescein angiography – angiografia fluoresceinowa
<b>FAF</b>	fundus autofluorescence – autofluorescencja dna oka
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration – Amerykańska Agencja Żywności i Leków
<b>GA</b>	geographic atrophy – zanik geograficzny
<b>GWiek</b>	grupa wiekowa
<b>HAWK</b>	A Two-Year, Randomized, Double-Masked, Multicenter, Three-Arm Study Comparing the Efficacy and Safety of RTH258 Versus Aflibercept in Subjects With Neovascular Age-Related Macular Degeneration – randomizowane zaślepione badanie kliniczne porównujące efekt działania i bezpieczeństwo brolocizumabu do afliberceptu w leczeniu wysiękowej postaci AMD
<b>HARRIER</b>	A Two-year, Randomized, Double-masked, Multicenter, Two-arm Study Comparing the Efficacy and Safety of RTH258 6 mg Versus Aflibercept in Subjects With Neovascular Age-related Macular Degeneration – randomizowane zaślepione badanie kliniczne porównujące efekt działania i bezpieczeństwo brolocizumabu do afliberceptu w leczeniu wysiękowej postaci AMD
<b>ICGA</b>	indocyanine green angiography – angiografia indocyjaninowa
<b>IgG</b>	immunoglobulina G
<b>IRF</b>	intraretinal fluid – płyn śródsiatkówkowy
<b>IRCs</b>	intraretinal cysts – cysty śródsiatkówkowe
<b>kDa</b>	(kilo)dalton – jednostka masy atomowej
<b>LADDER</b>	The Port Delivery System with Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Results from the Randomized Phase 2 Ladder Clinical Trial – badanie kliniczne II fazy oceniające system podawania ranibizumabu przez port u pacjentów z wysiękową postacią AMD
<b>logMAR</b>	logarithm of minimum angle of resolution – logarytm minimalnej rozdzielczości kątowej
<b>MARINA</b>	The Minimally Classic/Occult Trial of the Anti-VEGF Antibody Ranibizumab In the treatment of Neovascular AMD – badanie kliniczne oceniające leczenie ranibizumabem wysiękowej postaci AMD
<b>MBT</b>	MultiBit Test – aplikacja na smartfony badająca widzenie centralne
<b>MCT</b>	motion correction technology – technologia korekcji ruchu
<b>MMT</b>	macular mapping test – test mapowania plamkowego
<b>NEI VFQ</b>	National Eye Institute Visual Function Questionnaire – kwestionariusz funkcjonowania wzrokowego Narodowego Instytutu Oka
<b>NS</b>	non significant – nieistotny
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NLP</b>	no light perception – brak poczucia światła
<b>OCT</b>	optical coherence tomography – optyczna koherentna tomografia

<b>OCT-A</b>	optical coherence tomography angiography – optyczna koherentna tomografia z funkcją obrazowania naczyń
<b>OL</b>	oko lewe
<b>OP</b>	oko prawe
<b>PCV</b>	polypoidal choroidal vasculopathy – polipoidalna waskulopatia naczyniówkowa
<b>PDS</b>	port delivery system – system podawania leku przez port
<b>PDT</b>	photodynamic therapy – terapia fotodynamiczna
<b>PED</b>	pigment epithelial detachment – odwarstwienia nabłonka barwnikowego
<b>PIGF</b>	placental growth factor – łożyskowy czynnik wzrostu
<b>POChP</b>	przewlekła obturacyjna choroba płuc
<b>PRN</b>	pro re nata – schemat podawania preparatów antyVEGF „według potrzeb”
<b>PVD</b>	posterior vitreous detachment – tylne odłączenie ciała szklistego
<b>RAP</b>	retinal angiomatous proliferation – proliferacja naczyniakowata siatkówki
<b>RPE</b>	retinal pigment epithelium – nabłonek barwnikowy siatkówki
<b>RTA</b>	retinal thickness analyser – analizator grubości siatkówki
<b>SD</b>	standard deviation – odchylenie standardowe
<b>SD-OCT</b>	spectral domain optical coherence tomography – spektralna optyczna koherentna tomografia
<b>SE</b>	spherical equivalent – ekwiwalent sferyczny
<b>SSADA</b>	split spectrum amplitude decorrelation angiography – pomiar amplitudy z podziałem sygnału na wąskie zakresy widmowe
<b>SS-OCT</b>	swept source optical coherence tomography – optyczna koherentna tomografia z wykorzystaniem laserów strojonych
<b>SRF</b>	subretinal fluid – płyn podsiatkówkowy
<b>TD-OCT</b>	time domain optical coherence tomography – czasowa optyczna koherentna tomografia
<b>USG</b>	ultrasonografia
<b>VA</b>	visual acuity
<b>VEGF</b>	vascular endothelial growth factor – naczyniowy czynnik wzrostu śródbłonna
<b>VEGF-A</b>	vascular endothelial growth factor isoform A – izoforma A naczyniowego czynnika wzrostu śródbłonna
<b>VEGF-B</b>	vascular endothelial growth factor isoform B – izoforma B naczyniowego czynnika wzrostu śródbłonna
<b>VEGF-C</b>	vascular endothelial growth factor isoform C – izoforma C naczyniowego czynnika wzrostu śródbłonna
<b>VEGF-D</b>	vascular endothelial growth factor isoform D – izoforma D naczyniowego czynnika wzrostu śródbłonna
<b>VEGF-E</b>	vascular endothelial growth factor isoform E – izoforma E naczyniowego czynnika wzrostu śródbłonna
<b>VEGFR-1</b>	vascular endothelial growth factor receptor 1 –receptor 1 dla naczyniowego czynnika wzrostu śródbłonna

<b>VEGFR-2</b>	vascular endothelial growth factor receptor 2 –receptor 2 dla naczyniowego czynnika wzrostu śródbłónka
<b>VEGFR-3</b>	vascular endothelial growth factor receptor 3 –receptor 3 dla naczyniowego czynnika wzrostu śródbłónka
<b>wAMD</b>	wet age-related macular degeneration – wysiękowa postać zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem
<b>WHO</b>	World Health Organisation – Światowa Organizacja Zdrowia



## 10. Spis rysunków i tabel

### 10.1. Spis rysunków

Rysunek 1. Mapa siatkówki centralnej według ETDRS / AREDS. Wewnętrzny okrąg ma średnicę 1 mm, środkowy 3 mm, a zewnętrzny 6 mm.	42
Rysunek 2. Schemat badania pacjenta przy włączeniu do badania.	52
Rysunek 3. Wykres średnich wartości SE u pacjentów w podziale ze względu na płeć.	74
Rysunek 4. Wykres średnich wartości SE u pacjentów w dwóch grupach wiekowych.	75
Rysunek 5. Wykres wartości średnich SE w oczach z wAMD i bez wAMD.	76
Rysunek 6. Wykres wartości średnich SE w oczach z wAMD nieleczonym i leczonym.	77
Rysunek 7. Wykres wartości średnich SE w oczach z leczonym wAMD i zdrowych.	78
Rysunek 8. Ilustracja zmian CRT w oku z dokonanym wAMD (bez leczenia).	79
Rysunek 9. Wykres średnich wartości CRT u kobiet i u mężczyzn.	80
Rysunek 10. Wykres średnich wartości CRT w oczach z wAMD leczonym i bez wAMD.	81
Rysunek 11. Wykres średnich wartości CRT w oczach z wAMD nieleczonym i leczonym.	82
Rysunek 12. Wykres średnich wartości BCVA w dwóch grupach wiekowych.	84
Rysunek 13. Wykres średnich wartości BCVA w oczach bez wAMD i z wAMD.	85
Rysunek 14. Wykres średnich wartości BCVA w oczach z wAMD nieleczonym i leczonym.	86
Rysunek 15. Wykres średnich wartości BCVA w oczach z wAMD leczonych i bez AMD.	87
Rysunek 16. Wykres średnich wartości BCVA w podziale na wielkość średniej zmiany DCRT.	89
Rysunek 17. Wykres średnich wartości SE w podziale na wielkość średniej zmiany DCRT.	90
Rysunek 18. Ankieta dla lekarzy okulistów: pytanie 1.	93
Rysunek 19. Ankieta dla lekarzy okulistów: pytanie 2.	93
Rysunek 20. Ilustracja zmian CRT i towarzyszące wydruki refrakcji u pacjenta z wAMD po iniekcji Eylea.	97

### 10.2. Spis tabel

Tabela 1. Klasyfikacja objawów zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem wg AREDS (za: "The Age-Related Eye Disease Study 2" [AREDS2]: Study Design and Baseline Characteristics [AREDS2 Report Number 1]) (10)	6
Tabela 2. Czynniki ryzyka AMD (15)	8
Tabela 3. Porównanie rozdzielczości osiowej i bocznej różnych metod pomiaru CRT	42

Tabela 4. Charakterystyka liczbowa grupy badanych pacjentów w podziale na płeć.	63
Tabela 5. Podział ostrości wzroku	64
Tabela 6. Charakterystyka liczbowa grupy badanych pacjentów w podziale na obecność lub brak AMD	65
Tabela 7. Charakterystyka liczbowa grupy badanych pacjentów w podziale na oczy leczone i nieleczone.	67
Tabela 8. Charakterystyka liczbowa grupy badanych pacjentów z wAMD przed leczeniem i po leczeniu.	68
Tabela 9. Charakterystyka liczbowa grupy badanych pacjentów z wAMD z uwzględnieniem zmiany analizowanej cechy przed leczeniem i po leczeniu oraz podziału na oczy leczone i nieleczone.	69
Tabela 10. Charakterystyka liczbowa grupy badanych pacjentów w podziale na grupy wiekowe.	71
Tabela 11. Charakterystyka liczbowa wad refrakcji badanych oczu pacjentów przedstawionych w postaci ekwiwalentu sferycznego w zależności od wieku i płci.	72
Tabela 12. Porównanie średnich wartości SE u kobiet i u mężczyzn w kolejnych badaniach w przebiegu leczenia.	74
Tabela 13. Porównanie średnich wartości SE w dwóch grupach wiekowych w kolejnych badaniach w przebiegu leczenia.	75
Tabela 14. Porównanie średnich wartości SE w oczach z wAMD i bez wAMD w kolejnych badaniach w przebiegu leczenia	76
Tabela 15. Porównanie średnich wartości SE w oczach z wAMD nieleczonym i leczonym w kolejnych badaniach w przebiegu leczenia.	77
Tabela 16. Porównanie średnich wartości SE w oczach z leczonym wAMD i zdrowych w kolejnych badaniach w przebiegu leczenia.	78
Tabela 17. Porównanie średnich wartości CRT u kobiet i u mężczyzn w kolejnych badaniach w przebiegu leczenia.	80
Tabela 18. Porównanie średnich wartości CRT w oczach z wAMD leczonym i bez wAMD w kolejnych badaniach w przebiegu leczenia	81
Tabela 19. Porównanie średnich wartości CRT w oczach z wAMD nieleczonym i leczonym w kolejnych badaniach w przebiegu leczenia	82
Tabela 20. Porównanie średnich wartości BCVA w dwóch grupach wiekowych w kolejnych badaniach w przebiegu leczenia.	84
Tabela 21. Porównanie średnich wartości BCVA w oczach bez wAMD i z wAMD w kolejnych badaniach w przebiegu leczenia.	85
Tabela 22. Porównanie średnich wartości BCVA w oczach z wAMD nieleczonym i leczonym w kolejnych badaniach w przebiegu leczenia.	86

Tabela 23. Porównanie średnich wartości BCVA w oczach z wAMD leczonych i bez AMD w kolejnych badaniach w przebiegu leczenia.	87
Tabela 24. Porównanie średnich wartości BCVA w podziale na wielkość średniej zmiany DCRT w kolejnych badaniach w przebiegu leczenia.	89
Tabela 25. Porównanie średnich wartości SE w podziale na wielkość średniej zmiany DCRT w kolejnych badaniach w przebiegu leczenia.	90
Tabela 26. Analiza współczynników korelacji.	92

## 11. Piśmiennictwo

1. Chakravarthy U, Wong TY, Fletcher A, Piau E, Evans C, Zlateva G, et al. Clinical risk factors for age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *BMC Ophthalmol.* 2010 Dec 13;10:31.
2. Jager RD, Mieler WF, Miller JW. Age-Related Macular Degeneration. *New England Journal of Medicine.* 2008 Jun 12;358(24):2606–17.
3. Chakravarthy U, Evans J, Rosenfeld PJ. Age related macular degeneration. *BMJ.* 2010 Feb 26;340:c981.
4. Wong WL, Su X, Li X, Cheung CMG, Klein R, Cheng C-Y, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Global Health.* 2014 Feb;2(2):e106–16.
5. Bhutto I, Luttj G. Understanding age-related macular degeneration (AMD): Relationships between the photoreceptor/retinal pigment epithelium/Bruch's membrane/choriocapillaris complex. *Molecular Aspects of Medicine.* 2012 Aug;33(4):295–317.
6. Ambati J, Fowler BJ. Mechanisms of Age-Related Macular Degeneration. *Neuron.* 2012 Jul;75(1):26–39.
7. Kanski's Clinical Ophthalmology [Internet]. [cited 2018 Feb 11]. Available from: <http://www.empik.com/kanski-s-clinical-ophthalmology-bowling-brad,p1108629357,ksiazka-p>
8. Klein R, Peto T, Bird A, Vannewkirk MR. The epidemiology of age-related macular degeneration. *American Journal of Ophthalmology.* 2004 Mar;137(3):486–95.
9. The Age-related Eye Disease Study 2 (AREDS2): Study Design and Baseline Characteristics (AREDS2 Report Number 1). *Ophthalmology.* 2012 Nov 1;119(11):2282–9.
10. A Randomized, Placebo-Controlled, Clinical Trial of High-Dose Supplementation With Vitamins C and E, Beta Carotene, and Zinc for Age-Related Macular Degeneration and Vision Loss. *Arch Ophthalmol.* 2001 Oct;119(10):1417–36.
11. Colijn JM, Buitendijk GHS, Prokofyeva E, Alves D, Cachulo ML, Khawaja AP, et al. Prevalence of Age-Related Macular Degeneration in Europe. *Ophthalmology.* 2017 Dec;124(12):1753–63.
12. Michalska-Matecka K, Kabiesz A, Nowak M, Śpiewak D. Age related macular degeneration – challenge for future: Pathogenesis and new perspectives for the treatment. *European Geriatric Medicine.* 2015 Feb;6(1):69–75.
13. Latałska M, Woźniak AM-, Bylina J, Latałski M, Rejdak R, Mackiewicz J, et al. Wet age-related macular degeneration (wet AMD) in rural and urban inhabitants in south-eastern Poland. *Ann Agric Environ Med.* 2013 Dec 19;20(4):726–30.
14. Schwartz R, Loewenstein A. Early detection of age related macular degeneration: current status. *Int J Retina Vitreous* [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2019 Feb 23];1. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5088451/>

15. Lim LS, Mitchell P, Seddon JM, Holz FG, Wong TY. Age-related macular degeneration. *The Lancet*. 2012 May;379(9827):1728–38.
16. Thornton J, Edwards R, Mitchell P, Harrison RA, Buchan I, Kelly SP. Smoking and age-related macular degeneration: a review of association. *Eye (Lond)*. 2005 Sep;19(9):935–44.
17. Smith W, Assink J, Klein R, Mitchell P, Klaver CCW, Klein BEK, et al. Risk Factors for Age-related Macular Degeneration. 2001;108(4):8.
18. Christen WG, Schaumberg DA, Glynn RJ, Buring JE. Dietary  $\omega$ -3 Fatty Acid and Fish Intake and Incident Age-related Macular Degeneration in Women. *Arch Ophthalmol*. 2011 Jul;129(7):921–9.
19. Armbrecht AM, Findlay C, Aspinall PA, Hill AR, Dhillon B. Cataract surgery in patients with age-related macular degeneration: one-year outcomes. *J Cataract Refract Surg*. 2003 Apr;29(4):686–93.
20. Cugati S, Mitchell P, Rochtchina E, Tan AG, Smith W, Wang JJ. Cataract surgery and the 10-year incidence of age-related maculopathy: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*. 2006 Nov;113(11):2020–5.
21. Hooper CY, Lamoureux EL, Lim L, Fraser-Bell S, Yeoh J, Harper CA, et al. Cataract surgery in high-risk age-related macular degeneration: a randomized controlled trial. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2009 Aug;37(6):570–6.
22. Klein R, Klein BEK, Wong TY, Tomany SC, Cruickshanks KJ. The association of cataract and cataract surgery with the long-term incidence of age-related maculopathy: the Beaver Dam eye study. *Arch Ophthalmol*. 2002 Nov;120(11):1551–8.
23. Friedman DS, Katz J, Bressler NM, Rahmani B, Tielsch JM. Racial Differences in the Prevalence of Age-related Macular Degeneration. 1999;106(6):7.
24. Risk Factors for the Incidence of Advanced Age-Related Macular Degeneration in the Age-Related Eye Disease Study (AREDS) AREDS Report No. 19. *Ophthalmology*. 2005 Apr;112(4):533–9.
25. Lambert NG, ElShelmani H, Singh MK, Mansergh FC, Wride MA, Padilla M, et al. Risk factors and biomarkers of age-related macular degeneration. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2016 Sep;54:64–102.
26. Androudi S, Dastiridou A, Pharmakakis N, Stefanidou M, Kalogeropoulos C, Symeonidis C, et al. Guidelines for the Management of Wet Age-Related Macular Degeneration: Recommendations from a Panel of Greek Experts. *Adv Ther*. 2016;33:715–26.
27. Klein R, Klein BEK, Knudtson MD, Meuer SM, Swift M, Gangnon RE. Fifteen-Year Cumulative Incidence of Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2007 Feb;114(2):253–62.
28. Kucharczuk J., Sikorski B. Ł. Atlas diagnostyki i terapii zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem – Górnicki Wydawnictwo Medyczne, 2017
29. Carnevali A, Cicinelli MV, Capuano V, Corvi F, Mazzaferro A, Querques L, et al. Optical Coherence Tomography Angiography: A Useful Tool for Diagnosis of Treatment-Naïve Quiescent Choroidal Neovascularization. *American Journal of Ophthalmology*. 2016 Sep;169:189–98.

30. Kaiser PK. Prospective Evaluation of Visual Acuity Assessment: A Comparison of Snellen Versus ETDRS Charts in Clinical Practice (An AOS Thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2009 Dec;107:311–24.
31. Radner W. Reading charts in ophthalmology. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2017;255(8):1465–82.
32. Marmor MF. A brief history of macular grids: from Thomas Reid to Edvard Munch and Marc Amsler. *Surv Ophthalmol.* 2000 Feb;44(4):343–53.
33. Schuchard RA. Validity and Interpretation of Amsler Grid Reports. *Arch Ophthalmol.* 1993 Jun 1;111(6):776–80.
34. Isaac DLC, Avila MP de, Cialdini AP. Comparison of the original Amsler grid with the preferential hyperacuity perimeter for detecting choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Arq Bras Oftalmol.* 2007 Oct;70(5):771–6.
35. Chamorro E, Cedrún J, Portero I. Comparison between the preferential hyperacuity perimeter and the Amsler grid to detect age-related macular degeneration and Stargardt's disease. *Journal of Optometry.* 2011 Jan;4(1):9–13.
36. Hautz Wojciech, Gołębowska Joanna. OCT i Angio-OCT w schorzeniach tylnego odcinka gałki ocznej. 1st ed. Medipage; 2015. 280 p.
37. Spaide RF, Curcio CA. Anatomical Correlates To The Bands Seen In The Outer Retina By Optical Coherence Tomography. *Retina.* 2011 Sep;31(8):1609–19.
38. Kiss CG, Geitzenauer W, Simader C, Gregori G, Schmidt-Erfurth U. Evaluation of ranibizumab-induced changes in high-resolution optical coherence tomographic retinal morphology and their impact on visual function. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009 May;50(5):2376–83.
39. Neovascular Phenotypes: Retinal Angiomatous Proliferation (RAP) or Type 3 Neovascularization [www.amdbook.org](http://www.amdbook.org). July 2017
40. Massacesi AL, Sacchi L, Bergamini F, Bottoni F. The prevalence of retinal angiomatous proliferation in age-related macular degeneration with occult choroidal neovascularization. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2008 Jan;246(1):89–92.
41. Laude A, Cackett PD, Vithana EN, Yeo IY, Wong D, Koh AH, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy and neovascular age-related macular degeneration: Same or different disease? *Progress in Retinal and Eye Research.* 2010 Jan;29(1):19–29.
42. Lorentzen TD, Subhi Y, Sørensen TL. Prevalence of polypoidal choroidal vasculopathy in white patients with exudative Age-related Macular Degeneration: Systematic Review and Meta-Analysis. *Retina (Philadelphia, Pa).* 2018 Dec;38(12):2363–71.
43. Sho K, Takahashi K, Yamada H, Wada M, Nagai Y, Otsuji T, et al. Polypoidal Choroidal Vasculopathy: Incidence, Demographic Features, and Clinical Characteristics. *Arch Ophthalmol.* 2003 Oct 1;121(10):1392–6.
44. de Carlo TE, Kokame GT, Kaneko KN, Lian R, Lai JC, Wee R. Sensitivity and specificity of detecting polypoidal choroidal vasculopathy with en face optical coherence tomography and optical coherence tomography. *Retina (Philadelphia, Pa).* 2018 Mar 20;

45. Semoun O, Coscas F, Coscas G, Lalloum F, Srour M, Souied EH. En face enhanced depth imaging optical coherence tomography of polypoidal choroidal vasculopathy. *Br J Ophthalmol.* 2016;100(8):1028–34.
46. Rękas M, Rejdak R, Medica V, Jünemann AGM, Group VMV. Monografia AMD: diagnostyka i leczenie zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem. *Via Medica*; 2016. 161 p.
47. Berkow J Agopsowicz K Jamrozy-Witkowska A Kobierzycka A Misiuk-Hojło M. *Angiografia fluoresceinowa i indocyjaninowa – Górnicki Wydawnictwo Medyczne*; 2004
48. 9781560550099: *Fluorescein Angiography: Technique and Interpretation (Ophthalmology Monographs, 5)* - AbeBooks - Joseph W., M.D. Berkow; David H. Orth; James S. Kelley: 1560550090, October 1991
49. Kałużny J., Mierzejewski A., Milewski S. A., Kałużny J. J. *Badania angiograficzne dna ok. Wrocław: Volumed*; 1998.
50. Nghiêm-Buffet S., Ayrault S., Delahaye-Mazza C.. *Practical OCT angiography Neovascularization, edema, ischemia and degeneration.* Thea Medical;
51. Nicholson B, Noble J, Forooghian F, Meyerle C. Central Serous Chorioretinopathy: Update on Pathophysiology and Treatment. *Surv Ophthalmol.* 2013 Mar;58(2):103–26.
52. Gościńiewicz P., Pieczara E., Roaniuk W., Formińska-Kapuścik M. P. *Mikroperymetria w okulistyce. Magazyn Lekarza Okulisty.* 2011;5(4):189–93.
53. Mangione CM, Gutierrez PR, Lowe G, Orav EJ, Seddon JM. Influence of age-related maculopathy on visual functioning and health-related quality of life. *American Journal of Ophthalmology.* 1999 Jul;128(1):45–53.
54. Scott IU, Feuer WJ, Jacko JA. Impact of Visual Function on Computer Task Accuracy and Reaction Time in a Cohort of Patients With Age-related Macular Degeneration. *American Journal Of Ophthalmology.* 2002;133(3):8.
55. Wang W, He M, Zhang X. Combined Intravitreal Anti-VEGF and Photodynamic Therapy versus Photodynamic Monotherapy for Polypoidal Choroidal Vasculopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Comparative Studies. *PLOS ONE.* 2014 Oct 24;9(10):e110667.
56. Bloch SB, Larsen M, Munch IC. Incidence of legal blindness from age-related macular degeneration in denmark: year 2000 to 2010. *Am J Ophthalmol.* 2012 Feb;153(2):209-213.e2.
57. Skaat A, Chetrit A, Belkin M, Kinori M, Kalter-Leibovici O. Time trends in the incidence and causes of blindness in Israel. *Am J Ophthalmol.* 2012 Feb;153(2):214-221.e1.
58. Keenan TDL, Kelly SP, Sallam A, Mohamed Q, Tufail A, Johnston RL. Incidence and baseline clinical characteristics of treated neovascular age-related macular degeneration in a well-defined region of the UK. *Br J Ophthalmol.* 2013 Sep;97(9):1168–72.
59. Yang J, Wang X, Fuh G, Yu L, Wakshull E, Khosraviani M, et al. Comparison of binding characteristics and in vitro activities of three inhibitors of vascular endothelial growth factor A. *Mol Pharm.* 2014 Oct 6;11(10):3421–30.
60. Bayer Pharma AG. *Eylea aflibercept Charakterystyka Produktu Leczniczego.*

61. Novartis. Lucentis ranibizumab Charakterystyka Produktu Leczniczego.
62. Treat-and-Extend Strategy: Is There a Consensus? [Internet]. American Academy of Ophthalmology. 2016 [cited 2019 Feb 5]. Available from: <https://www.aao.org/eyenet/article/treat-extend-strategy-is-there-consensus>
63. Wykoff CC, Clark WL, Nielsen JS, Brill JV, Greene LS, Heggen CL. Optimizing Anti-VEGF Treatment Outcomes for Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*. 2018 Jan 31
64. Wykoff CC, Ou WC, Brown DM, Croft DE, Wang R, Payne JF, et al. Randomized Trial of Treat-and-Extend versus Monthly Dosing for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology Retina*. 2017 Jul;1(4):314–21.
65. Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE, Dubovy SR, Michels S, Feuer W, et al. A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the PrONTO Study. *Am J Ophthalmol*. 2009 Jul;148(1):43-58.e1.
66. Calvo P, Abadia B, Ferreras A, Ruiz-Moreno O, Leciñena J, Torrón C. Long-Term Visual Outcome in Wet Age-Related Macular Degeneration Patients Depending on the Number of Ranibizumab Injections [Internet]. *Journal of Ophthalmology*. 2015
67. Grunwald JE, Daniel E, Huang J, Ying G, Maguire MG, Toth CA, et al. Risk of Geographic Atrophy in the Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials. *Ophthalmology*. 2014 Jan;121(1):150–61.
68. Alexandru MR, Alexandra NM. Wet age related macular degeneration management and follow-up. *Rom J Ophthalmol*. 2016;60(1):9–13.
69. Rosenfeld PJ, Shapiro H, Tuomi L, Webster M, Elledge J, Blodi B. Characteristics of Patients Losing Vision after 2 Years of Monthly Dosing in the Phase III Ranibizumab Clinical Trials. *Ophthalmology*. 2011 Mar 1;118(3):523–30.
70. Guyer DR, Fine SL, Maguire MG, Hawkins BS, Owens SL, Murphy RP. Subfoveal Choroidal Neovascular Membranes in Age-Related Macular Degeneration: Visual Prognosis in Eyes With Relatively Good Initial Visual Acuity. *Arch Ophthalmol*. 1986 May 1;104(5):702–5.
71. Bressler SB, Bressler NM, Fine SL, Hillis A, Murphy RP, Olk RJ, et al. Natural Course of Choroidal Neovascular Membranes Within the Foveal Avascular Zone in Senile Macular Degeneration. *American Journal of Ophthalmology*. 1982 Feb 1;93(2):157–63.
72. Wickremasinghe SS, Xie J, Lim J, Chauhan DS, Robman L, Richardson AJ, et al. Variants in the APOE Gene Are Associated with Improved Outcome after Anti-VEGF Treatment for Neovascular AMD. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011 Jun;52(7):4072–9.
73. Ying G, Huang J, Maguire MG, Jaffe GJ, Grunwald JE, Toth C, et al. Baseline Predictors for One Year Visual Outcomes with Ranibizumab or Bevacizumab for Neovascular Age-related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2013 Jan;120(1):122–9.
74. Simader C, Ritter M, Bolz M, Deák GG, Mayr-Sponer U, Golbaz I, et al. Morphologic parameters relevant for visual outcome during anti-angiogenic therapy of neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2014 Jun;121(6):1237–45.



75. Waldstein SM, Wright J, Warburton J, Margaron P, Simader C, Schmidt-Erfurth U. Predictive Value of Retinal Morphology for Visual Acuity Outcomes of Different Ranibizumab Treatment Regimens for Neovascular AMD. *Ophthalmology*. 2016 Jan;123(1):60–9.
76. Truong A, Wong TY, Khachigian LM. Emerging therapeutic approaches in the management of retinal angiogenesis and edema. *J Mol Med*. 2011 Apr;89(4):343–61.
77. Wong WT, Kam W, Cunningham D, Harrington M, Hammel K, Meyerle CB, et al. Treatment of Geographic Atrophy by the Topical Administration of OT-551: Results of a Phase II Clinical Trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010 Dec;51(12):6131–9.
78. Dugel PU, Koh A, Ogura Y, Jaffe GJ, Schmidt-Erfurth U, Brown DM, et al. HAWK and HARRIER: Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Masked Trials of Brolucizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2019 Apr;S0161642018330185.
79. Novartis announces FDA filing acceptance and Priority Review of brolucizumab (RTH258) for patients with wet AMD [Internet]. Novartis. Available from: <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-announces-fda-filing-acceptance-and-priority-review-brolucizumab-rth258-patients-wet-amd>
80. Campochiaro PA, Marcus DM, Awh CC, Regillo C, Adamis AP, Bantseev V, et al. The Port Delivery System with Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Results from the Randomized Phase 2 Ladder Clinical Trial. *Ophthalmology*. 2019 Apr 1;
81. Retinal Physician - The Port Delivery System With Ranibizumab [Internet]. Retinal Physician. Available from: <https://www.retinalphysician.com/issues/2019/march-2019/the-port-delivery-system-with-ranibizumab>
82. Avila MP, Farah ME, Santos A, Carla L, Fuji G, Rossi J, et al. Three-year safety and visual acuity results of epimacular 90 strontium/90 yttrium brachytherapy with bevacizumab for the treatment of subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Retina (Philadelphia, Pa)*. 2012 Jan;32(1):10–8.
83. MacLaren RE, Pearson RA, MacNeil A, Douglas RH, Salt TE, Akimoto M, et al. Retinal repair by transplantation of photoreceptor precursors. *Nature*. 2006 Nov 9;444(7116):203–7.
84. Dowling J. Current and future prospects for optoelectronic retinal prostheses. *Eye*. 2009 Oct;23(10):1999–2005.
85. Starkiewicz W. *Optyka oka i szkieł okularowych*. 1st ed. Warszawa: Państwowy Zakład Wydawnictw Lekarskich PZWL; 1953. 385 p.
86. *Optyka i korekcja wad wzroku* - J. Bartkowska, PZWL, Warszawa 1996, Wyd. 1
87. Ravin JG. Gullstrand, Einstein, and the Nobel Prize. *Arch Ophthalmol*. 1999 May 1;117(5):670–2.
88. Melanowski WH. *Optyka okulistyczna*. Warszawa: Państwowy Zakład Wydawnictw Lekarskich PZWL; 1950.
89. *Podstawy refrakcji oka i korekcji wad wzroku* - Małgorzata Jarzębińska-Vecerova, Dariusz Tuleja, Górnicki Wydawnictwo Medyczne, Wrocław 2005, Wyd. 1

90. Kevin M. Miller i in. [aut. cz. 3 ; tł. z jęz. ang. Marzena Gabrysiak-Wąsowska i in.]. *Optyka kliniczna*. 1st ed. Wrocław : Elsevier Urban & Partner; 2009. (Basic Clinical Science; vol. 3).
91. Olson J, Sharp P, Goatman K, Prescott G, Scotland G, Fleming A, et al. Improving the economic value of photographic screening for optical coherence tomography-detectable macular oedema: a prospective, multicentre, UK study. *Health Technology Assessment*. 2013 Nov
92. Zeimer R, Shahidi M, Mori M, Zou S, Asrani S. A new method for rapid mapping of the retinal thickness at the posterior pole. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1996 Sep;37(10):1994–2001.
93. Goebel W, Franke R. Retinal thickness in diabetic retinopathy: comparison of optical coherence tomography, the retinal thickness analyzer, and fundus photography. *Retina (Philadelphia, Pa)*. 2006 Jan;26(1):49–57.
94. Kinyoun James, Barton Franca, Fisher Marian, Larry Hubbard, Lloyd Aiello, Frederick Ferris, The ETDRS Research Group. Detection of Diabetic Macular Edema: Ophthalmoscopy Versus Photography—Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 5. *Ophthalmology*. 1989 Jun 1;96(6):746–51.
95. The Age-Related Eye Disease Study Severity Scale for Age-Related Macular Degeneration. *Arch Ophthalmol*. 2005 Nov;123(11):1484–98.
96. Williams RA, Brody BL, Thomas RG, Kaplan RM, Brown SI. The Psychosocial Impact of Macular Degeneration. *Arch Ophthalmol*. 1998 Apr 1;116(4):514–20.
97. orzekanie o niepełnosprawności - Biuro Pełnomocnika Rządu do Spraw Osób Niepełnosprawnych Available from: <http://www.niepelnosprawni.gov.pl/p,103,orzekanie-o-niepelnosprawnosci>
98. Vision impairment and blindness Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/blindness-and-visual-impairment>
99. ICD-10 Version:2016. Available from: <https://icd.who.int/browse10/2016/en#/H54>
100. Harwood RH. Visual problems and falls. *Age Ageing*. 2001 Nov;30 Suppl 4:13–8.
101. Thiagalingam S, Cumming RG, Mitchell P. Factors associated with undercorrected refractive errors in an older population: the Blue Mountains Eye Study. *Br J Ophthalmol*. 2002 Sep;86(9):1041–5.
102. Scott IU, Smiddy WE, Schiffman J, Feuer WJ, Pappas CJ. Quality of life of low-vision patients and the impact of low-vision services. *American Journal of Ophthalmology*. 1999 Jul;128(1):54–62.
103. LaPlante MP. Disability in the United States: Prevalence and Causes, 1992. Disability Statistics Report 7. National Inst on Disability and Rehabilitation Research (ED/OSERS), Washington, DC 1992
104. Jivraj J, Jivraj I, Tennant M, Rudnisky C. Prevalence and impact of depressive symptoms in patients with age-related macular degeneration. *Canadian Journal of Ophthalmology*. 2013 Aug;48(4):269–73.
105. Brown GC, Sharma S, Brown MM, Kistler J. Utility Values and Age-related Macular Degeneration. *Arch Ophthalmol*. 2000 Jan 1;118(1):47–51.

106. Mackenzie PJ, Chang TS, Scott IU, Linder M, Hay D, Feuer WJ, et al. Assessment of Vision-related Function in Patients with Age-related Macular Degeneration. 2002;109(4):10.
107. Mehr EB, Freid AN. Low Vision Care. 1st Edition edition. Chicago: Professional Pr; 1975. 256 p.
108. Attebo K, Ivers RQ, Mitchell P. Refractive errors in an older population. *Ophthalmology*. 1999 Jun;106(6):1066–72.
109. Guzowski M, Wang JJ, Rochtchina E, Rose KA, Mitchell P. Five-year refractive changes in an older population. *Ophthalmology*. 2003 Jul;110(7):1364–70.
110. Rubin GS. Measuring reading performance. *Vision Research*. 2013 Sep 20;90:43–51.
111. Wyroby medyczne wspierające narząd wzroku [Internet]. *Retina AMD Polska*. [cited 2019 Feb 10]. Available from: <https://retinaamd.org.pl/wyroby-medyczne-wspierajace-narząd-wzroku/>
112. What Are Low Vision Optical Devices? - VisionAware. Available from: <http://www.visionaware.org/info/overview-of-low-vision-devices/low-vision-optical-devices/45>
113. Low-Vision Aids [Internet]. American Academy of Ophthalmology. 2015. Available from: <https://www.aaopt.org/eye-health/diseases/low-vision-aids>
114. Shamir RR, Friedman Y, Joskowicz L, Mimouni M, Blumenthal EZ. Comparison of Snellen and Early Treatment Diabetic Retinopathy Study charts using a computer simulation. *Int J Ophthalmol*. 2016 Jan 18;9(1):119–23.
115. CONSILIUM OPHTHALMOLOGICUM UNIVERSALE, International Council of Ophthalmology, VISUAL FUNCTIONS COMMITTEE. Visual Acuity Measurement Standard. *Italian J Ophthalmol*. 1988;11(15):1–18.
116. Gürbüz Yurtseven Ö, Aksoy S, Karatay Arsan A, Buyru Özkurt Y, Kökçen HK. Evaluation of the Relationship Between Age-related Macular Degeneration and Refractive Error, Socio-demographic Features, and Biochemical Variables in a Turkish Population. *Turk J Ophthalmol*. 2018 Oct;48(5):238–44.
117. GUS. Life expectancy in Poland [Internet]. [stat.gov.pl. https://stat.gov.pl/en/topics/population/life-expectancy/life-expectancy-in-poland,1,3.html](https://stat.gov.pl/en/topics/population/life-expectancy/life-expectancy-in-poland,1,3.html)
118. Hussain D, Gass JD. Idiopathic central serous chorioretinopathy. *Indian Journal of Ophthalmology*. 1998 Jan 9;46(3):131.
119. Okamoto F. Refractive changes in diabetic patients during intensive glycaemic control. *British Journal of Ophthalmology*. 2000 Oct 1;84(10):1097–102.
120. Friberg TR, Grove AS. Choroidal Folds and Refractive Errors Associated With Orbital Tumors: An Analysis. *Arch Ophthalmol*. 1983 Apr 1;101(4):598–603.
121. Deák GG, Lammer J, Prager S, Mylonas G, Bolz M, Schmidt-Erfurth U, et al. Refractive changes after pharmacologic resolution of diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014 May;121(5):1054–8.
122. Hanhart J, Chowers I. Bilateral Refractive Changes in Vascularized Pigment Epithelial Detachment Treated by Anti-VEGF Therapy. *Case Rep Ophthalmol*. 2015 Dec 19;6(3):458–61.

123. Lee KE, Klein BEK, Klein R, Wong TY. Changes in refraction over 10 years in an adult population: the Beaver Dam Eye study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002 Aug;43(8):2566–71.
124. Fotedar R, Mitchell P, Burlutsky G, Wang JJ. Relationship of 10-Year Change in Refraction to Nuclear Cataract and Axial Length: Findings from an Older Population. *Ophthalmology.* 2008 Aug 1;115(8):1273-1278.e1.
125. Jonas JB, Tao Y, Neumaier M, Findeisen P. VEGF and Refractive Error. *Ophthalmology.* 2010 Nov;117(11):2234-2234.e1.
126. Ueda T, Nawa Y, Hara Y. Relationship between the retinal thickness of the macula and the difference in axial length. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2006 Apr;244(4):498–501.
127. Sim KT, Tong L, Vernon SA. Does macular laser alter the refraction in a diabetic with maculopathy? A pilot study. *Eye.* 2001 Sep;15(5):591–4.