SYNDROM SUCHÉHO OKA. PŘEHLED

Zemanová M.

Oční klinika Fakultní nemocnice a Lékařské fakulty Masarykovy Univerzity, Brno

Autorka práce prohlašuje, že vznik i téma odborného sdělení a jeho zveřejnění není ve střetu zájmu a není podpořeno žádnou farmaceutickou firmou. Dále autorka prohlašuje, že práce nebyla zadána jinému časopisu ani jinde otištěna.

Do redakce doručeno dne: 6. 5. 2020
Přijato k publikaci dne: 20. 6. 2020
Publikováno on-line: 30. 11. 2020

MUDr. Markéta Zemanová, Ph.D.
Oční klinika FN a LF MU Brno
Jihlavská 20
625 00 Brno
E-mail: zem.marketa@centrum.cz

SOUHRN

Tato práce podává ucelený pohled do problematiky suchého oka. Zdůrazňuje ustanovení společnosti Tear Film and Ocular Surface Society, pojednává o nové klasifikaci a definici suchého oka na základě jeho patofyziologie a klade důraz na správné diagnostické a terapeutické přístupy, které zobrazuje ve formě algoritmů.

Suché oko je multifaktoriální onemocnění očního povrchu charakterizované ztrátou homeostázy slzného filmu a doprovázené očními symptomy, při kterých hrají etiologickou roli nestabilita a hyperosmolarita slzného filmu, zánět a poškození očního povrchu a neurosenzorické abnormality. Syndrom suchého oka je dynamickým a komplexním onemocněním očního povrchu a očních adnex se známými rizikovými faktory. Jedná se o onemocnění s cyklickým charakterem, u kterého je nejdůležitějším krokem nalezení vyvolávajícího spouštěče, obnovení homeostázy a přerušení bludného kruhu. Klíčovými prvky v diagnostice jsou zvýšená osmolarita slzného filmu a zánět očního povrchu, které jsou doprovázené očními symptomy (dyskomfort, poruchy zraku). Zánět není vždy asociován s překrvením a lze ho potvrdit několika technikami a metodami. V běžné klinické praxi však zatím stále chybí „zlatý standard" a dostatek testů k diagnostice zánětu očního povrchu. Léčba syndromu suchého oka musí být individualizována, dynamická a optimalizovaná pro jednotlivá stádia nemoci.

Klíčová slova: dry eye disease, TFOS, DEWS, DEWS II, bludný kruh, ADDE, EDE, MGD

SUMMARY
DRY EYE DISEASE. A REVIEW

This article provides a comprehensive view of the issue of dry eye. It emphasizes provisions of the Tear Film and Ocular Surface Society, discusses the new classification and definition of dry eye based on its pathophysiology, and emphasizes the correct diagnostic and therapeutic approaches, which appears in the form of algorithms.

Dry eye is a multifactorial disease of the ocular surface characterized by a loss of homeostasis of the tear film, and accompanied by ocular symptoms, in which tear film instability and hyperosmolarity, ocular surface inflammation and damage, and neurosensory abnormalities play etiological roles.

Dry eye disease is a dynamic and complex disease of the ocular surface and ocular adnexa with known risk factors. It is a disease with a cyclical character, in which the most important step is to find the etiological trigger, to restore homeostasis and break the vicious circle. The key elements in the diagnosis are increased osmolarity of the tear film and inflammation of the ocular surface, which are accompanied by ocular symptoms (discomfort, visual disturbance). Inflammation is not always associated with hyperemia and can be confirmed by several techniques and methods. However, in current clinical practice, there is still no "gold standard" and sufficient tests to diagnose inflammation of the ocular surface. The treatment of dry eye disease must be individualized, dynamic and optimized for each stage of the disease.

Key words: dry eye disease, TFOS, DEWS, DEWS II, vicious circle, ADDE, EDE, MGD

Čes. a slov. Oftal., 77, 2021, No. 3, p. 107–119

ÚVOD

Tento přehledový článek se komplexně zabývá definicí, klasifikací, epidemiologií, patofyziologií, správnou diagnostikou, managementem a terapií syndromu suchého oka. Inspirací pro publikování této práce byla účast na evropském meetingu a workshopu Ocular Surface Masterclass v únoru 2020 v Barceloně ve Španělsku, kde se sešli přední odborníci na problematiku suchého oka, kteří tam prezentovali pokroky a inovace.

Abychom lépe porozuměli suchému oku, členové společnosti Tear Film and Ocular Surface Society (TFOS), neziskové organizace, uspořádali v březnu 2015 druhý workshop o suchém oku Dry Eye Workshop II (DEWS II), kterého se účastnilo na 150 klinických a vědeckých odborníků z celého světa zastupující 23 zemí. Cílem TFOS DEWS II bylo vytvořit globální konsensus na základě současných postupů založených na důkazech (evidence-based medicine) a předefinovat syndrom suchého oka s přihlédnutím k jeho multifaktoriální povaze. Cílem bylo vypracovat doporučení pro diagnostiku, management a terapii, a navrhnout doporučení pro klinická hodnocení nových farmaceutických intervencí pro léčbu suchého oka. Členové TFOS DEWS II aktualizovali všeobecně srozumitelnou definici suchého oka a revidovali klasifikační schéma k usnadnění léčby suchého oka na základě pa-

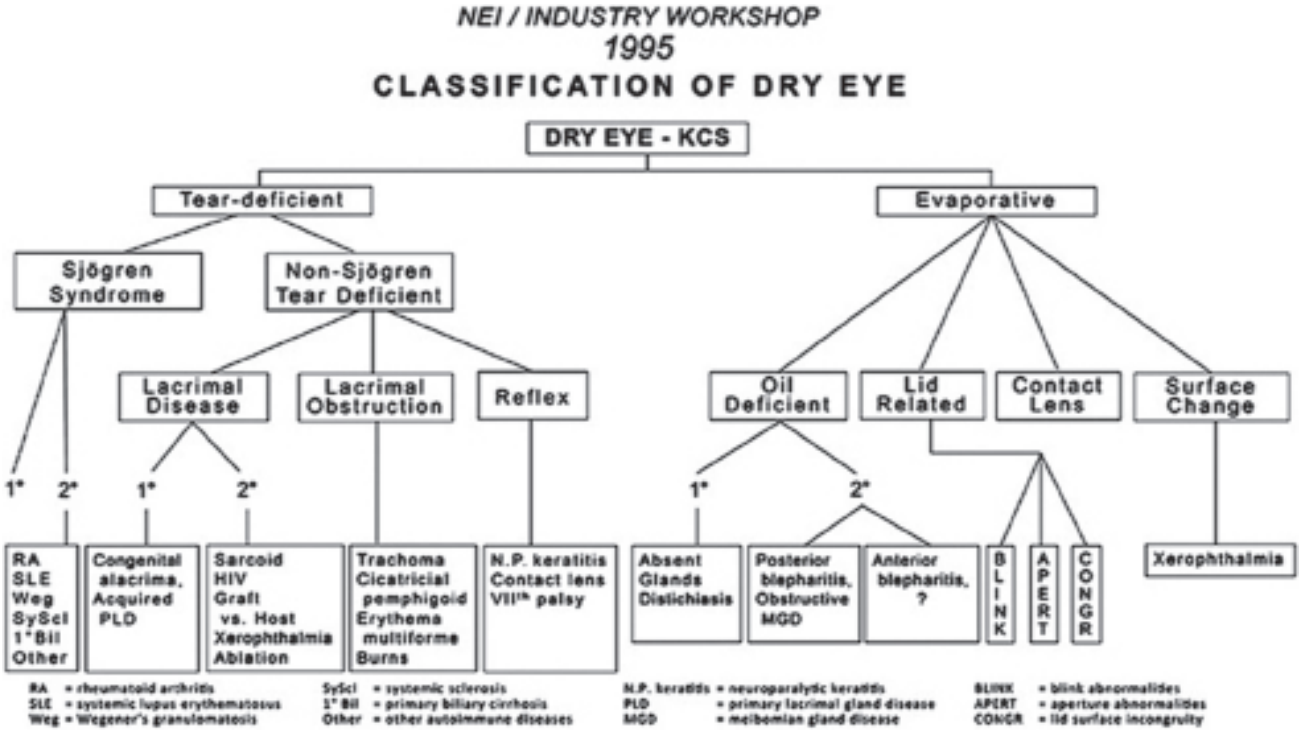
tofyziologie a kliniky. V červenci 2017 zprávu publikovali v časopise Ocular Surface. Na DEWS II bylo dohodnuto, že sjednocujícím prvkem v onemocnění suchého oka je ztráta homeostázy slzného filmu, a že hlavním rysem DED jsou oční příznaky, mezi které patří dyskomfort a/nebo poruchy zraku. Ke klíčovým etiologickým faktorům vzniku DED patří zvýšená hyperosmolarita, zánět a poškození očního povrchu. V etiopatogenezi hrají roli i neurosenzorické abnormality. Zpráva TFOS DEWS II je pokračováním původní publikace TFOS DEWS z roku 2007. Moderní klasifikace a diagnostika suchého oka vyhodnocuje epidemiologii, etiologii a patofyziologii onemocnění [1,2].

Syndrom suchého oka (dry eye disease – DED) je chronické onemocnění představující celosvětový problém. Postihuje stovky milionů lidí po celém světě a je jednou z nejčastějších příčin návštěv pacientů očních lékařů. Toto symptomatické onemocnění se vyznačuje bludným kruhem nestability slzného filmu a jeho hyperosmolaritou, což vede k zánětu očního povrchu, k jeho poškození a k neurosenzorickým abnormalitám. Mírný až těžký syndrom suchého oka je spojen s bolestí, omezením běžných denních aktivit, sníženou vitalitou a často depresemi [2].

DEFINICE SYNDROMU SUCHÉHO OKA

„Syndrom suchého oka je multifaktoriální onemocnění očního povrchu charakterizované ztrátou homeostázy slzného filmu a doprovázené očními symptomy, při kterých hrají etiologickou roli nestabilita a hyperosmolarita slzného filmu, zánět a poškození očního povrchu a neurosenzorické abnormality“ [2].

Vývoj definice: Suché oko se formálně stalo chorobou před 30 lety. První formální definice suchého oka, publikovaná v roce 1995 na základě konsensu pracovní skupiny Národního očního institutu National Eye Institute (NEI) na Industry working group on Clinical Trials in Dry Eye, byla následující: „Suché oko je porucha slzného filmu způsobená nedostatkem slz nebo jejich nadměrným odpařováním, která způsobuje poškození očního povrchu v oblasti interpalpebrální štěrbiny a je spojena se symptomy očního dyskomfortu“. Definice identifikovala význam kvality slzného filmu i množství slz jako příčiny suchého oka a používala pojem „porucha“, nikoli „nemoc“. V roce 2006 navrhla skupina Delphi nové jméno pro suché oko – tzv. „dysfunkční slzný syndrom“ – odrážející význam kvality i kvantity slz. V roce 2007 byla společností TFOS z mezinárodního workshopu Dry Eye (DEWS) zveřejněna, na základě tříletého procesu založeného na mezinárodním konsensu, první definice suchého oka všeobecně známá jako TFOS DEWS. Workshop se skládal z 58 členů z 11 zemí a znamenal významný pokrok v oblasti suchého oka. Definice byla následující: „Suché oko je multifaktoriální onemocnění slz a očního povrchu, které má za následek symptomy nepohodlí, poruchy zraku a nestabilitu slzného filmu s potenciálním poškozením očního povrchu. Je doprovázeno zvýšenou osmolaritou slzného filmu a zánětem očního povrchu“. TFOS DEWS jako první uznal, že suché oko je skutečně nemoc s multifaktoriální etiologií. Příznaky dyskomfortu a přechodné poruchy zraku byly uznány za prvořadé, naopak zvýšená osmolarita a zánět byly popsány jako příležitostné, nikoli kauzální, znaky onemocnění. Vývoj pak pokračoval vydáváním zprávy TFOS DEWS II v roce 2017, která uznala významnou roli zánětu a hyperosmolarity slz-



Obrázek 1. Klasifikace NEI / Indrustry workshop 1995 [3]

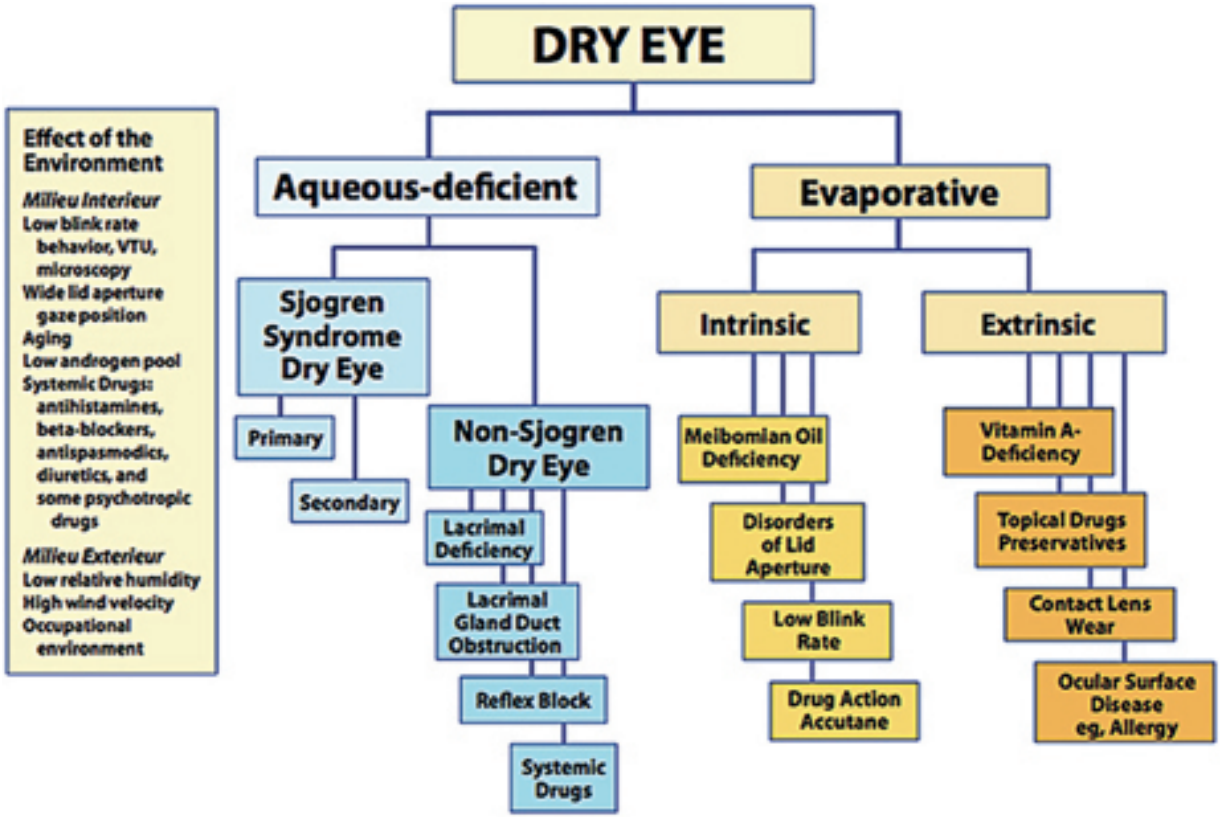
ného filmu, jež jsou klíčové prvky přispívající k patogenezi a udržování bludného kruhu („vicious circle“). V definici DEWS II je zahrnut jak očekávaný výsledek onemocnění (klinicky měřitelné narušení homeostázy slzného filmu), tak jsou zdůrazněny významné etiologické spouštěče, které jsou nezbytné při specifikaci definice DED a k jeho odlišení od ostatních chorob očního povrchu [2,3].

KLASIFIKAČNÍ SCHÉMATA SYNDROMU SUCHÉHO OKA

Klasifikační schémata slouží k vedení diagnózy a nastavení adekvátní léčby. Definice a klasifikace DED za posledních více než 20 let prodělaly zásadní vývoj díky lepšímu pochopení patofyziologie. Původní zpráva NEI určila dvě primární kategorie suchého oka: kategorie deficitu slz a kategorie slzy odpařující (evaporační). V rámci těchto kategorií navrhla řadu vnitřních a vnějších etiologických faktorů, o kterých předpokládala, že přispívají k rozvoji DED (Obrázek 1). Klasifikační schéma ve zprávě TFOS DEWS (Obrázek 2) si ponechalo dvě primární kategorie (deficit slz a odpařování) a v sub-klasifikacích opět uvedlo možné etiologie onemocnění. TFOS DEWS II upozornilo na problémy s interpretací původního schématu. Jednalo se především o rozlišení mezi primárními kategoriemi DED a specificitu v jeho diagnóze. Dalším problémem bylo odlišení DED od ostatních chorob očního povrchu. Jakmile totiž pacient vstoupí do „bludného kruhu“, bez ohledu na primární spouštěč, následná nestabilita slzného filmu, hyperosmolarita a zánět vede k dalším nepříznivým změnám, které často stírají rozdíl mezi základními kategoriemi. Pro ilustraci např. Sjögrenův syndrom, který byl ve zprávách z roku 1995 a 2007 klasifikován výhradně jako způsobený deficitem vody, je stále více uznáván v součinnosti s evaporací díky přidružené dysfunkci meibomských žláz. Současná klasifikace TFOS DEWS II znázorněná na obrázku 3 obsahuje algoritmus klinického rozhodování založeného na současných znalostech patofyziologie. Toto klasifikační schéma popisuje celou škálu možných subkategorií a zmiňuje se o jejich převládající etiologii (deficit slz a evaporace). Účelem klasifikace je zlepšit diagnostickou metodologii, léčbu i budoucí výzkum [2,3].

TERMINOLOGIE SYNDROMU SUCHÉHO OKA

Terminologie použitá v definici byla důležitá při vytváření mezinárodně přijaté definice vhodné pro překlad do více jazyků. Zpráva DEWS z roku 2007 uznala suché oko jako **multifaktoriální** onemocnění, komplexní funkční poruchu, kterou nelze charakterizovat jediným procesem, znakem nebo symptomem. DEWS také přijala suché oko za **nemoc**, značící poruchu struktury nebo funkce nebo stav, který má za následek specifické příznaky nebo symptomy.



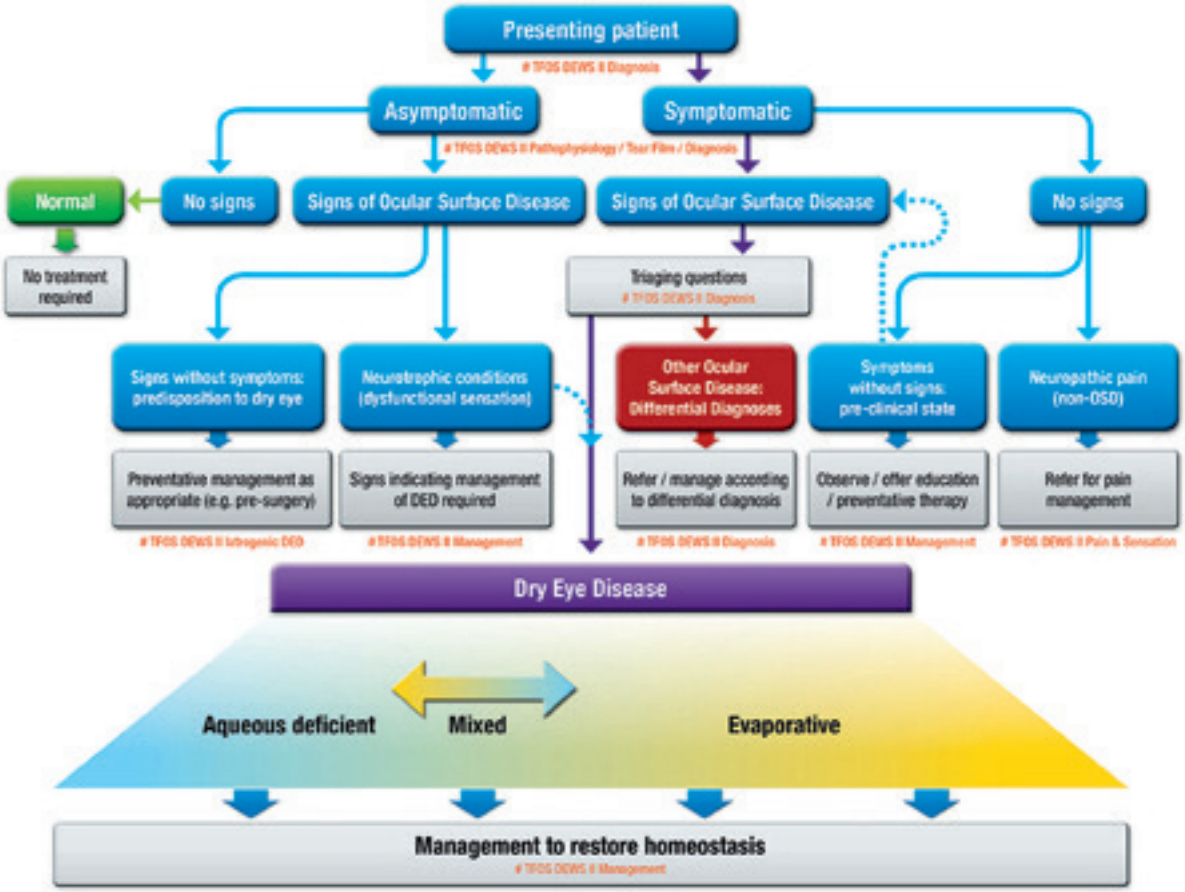
Obrázek 2. Klasifikace z roku 2007 DEWS Report [3]

Termín **oční povrch** zahrnuje struktury oka a adnexa, včetně rohovky, spojivky, očních víček, řas, slzného filmu, hlavní a přídatných slzných žláz a meibomských žlázek. Homeostáza popisuje stav dynamické rovnováhy. Narušená homeostáza znamená různé změny v slzném filmu a na povrchu oka v reakci na vyvolávající etiologii. **Porucha homeostázy slzného filmu** je považována za sjednocující charakteristiku a popisuje základní proces ve vývoji DED. Definice z roku 1995 označila dyskomfort za hlavní **symptom** DED, definice DEWS z roku 2007 pak rozšířila symptomy o poruchy zraku. DEWS II v roce 2017 ponechává zásadní jak dyskomfort, tak poruchy zraku. Pro stanovení diagnózy **onemocnění suchého oka** je nutné symptomatické postižení a přítomnost souvisejících příznaků poškození očního povrchu. Revidovaná definice současně odlišuje DED od ostatních **onemocnění očního povrchu**, které napodobují nebo maskují syndrom suchého oka, nebo se mohou vyskytnout souběžně se suchým okem. DED je často považováno za diagnózu per exclusionem.

Na obrázku 3 je **rozhodovací algoritmus** počínaje hodnocením symptomů (symptomatičtí a asymptomatičtí pacienti) a příznaků onemocnění očního povrchu. Do skupiny symptomatických pacientů bez prokazatelných klinických známek poškození očního povrchu patří neuropatická bolest (způsobená buď lézí nebo poruchou v somatosenzorickém systému, kde subjektivní potíže nepřiměřeně převažují nad klinickými příznaky) a preklinické stadium suchého oka (symptomy shodné s DED při absenci klinických příznaků). Skupina asymptomatických pacientů vykazujících klinické známky poškození očního povrchu je rozdělena na pacienty se sníženou citlivostí rohovky (neurotrofické poškození nervů rohovky sekundárně při dlouhém trvání DED) a pacienty s prodromálními příznaky a predispozicí k suchému oku (změny očního povrchu zaznamenané např. při předoperačním vyšetření znamenající časné onemocnění, které by mohlo být rizikem manifestace DED v čase). Klasifikační schéma DEWS II založené na patofyziologii klade důraz na dvě převládající, a vzájemně se nevylučující, kategorie DED: nedostatek vody (**aqueous deficient dry eye – ADDE**) a evaporace (**evaporative dry eye – EDE**). Evaporace, které je věnována větší část, je běžnější než nedostatek slz. Dysfunkce meibomských žlázek (MGD) je považována za hlavní příčinu suchého oka. ADDE popisuje stavy ovlivňující slznou žlázu, abnormality postavení víček a mrknutí, stavy s nedostatkem mucinu, poškození očního povrchu kontaktními čočkami či vliv systémových léků apod. [2,3].

FAKTORY INCIDENCE A PREVALENCE SYNDROMU SUCHÉHO OKA

Významný vliv na regulaci povrchu oka a očních adnex mají rozdíly mezi pohlavím a hormony, které hrají roli



Obrázek 3. DEWS II Report z roku 2017 – revidované klasifikační schéma [2]

v patogenezi a prevalenci DED. Souvislost s prevalencí v rámci pohlaví není překvapením, roli hrají pohlavní chromozomy, pohlavně specifické autozomální faktory a epigenetika (např. mikroRNA, methylace a acetylace DNA, modifikace histonu). **Pohlaví** ovlivňuje nejen riziko vzniku DED, ale i projevy nemoci, imunitní odpověď, vnímání bolesti, chování, přístup k systému zdravotní péče a spokojenost pacienta s léčbou. Pohlavní genotyp (XX, XY) určuje genetickou a molekulární podstatu rozdílů ve zdraví a nemoci. Pokud jsou genetické a fyziologické rozdíly mezi muži a ženami kombinovány s faktory prostředí, vedou k behaviorálním a kognitivním rozdílům. Ženské pohlaví je jedním z nejvíce studovaných a pečlivě identifikovaných rizikových faktorů DED. Současně je prokázaným rizikovým faktorem autoimunitních onemocnění souvisejících s DED (např. Sjögrenův syndrom). Mezi komorbidity a přidružené faktory s DED patří u žen deprese, chronické pánevní bolesti, syndrom dráždivého tračníku a syndrom chronické bolesti. U mužů jsou to léky na hypertenzi, benigní hyperplazii prostaty a antidepresiva. Dalšími komorbiditami je systémový lupus erytematodes, rosacea, úzkost, senná rýma a xerostomie. Rozdíly související s pohlavím existují v anatomii, fyziologii a patofyziologii očních tkání a adnex. Například zvýšená difúzní atrofie a periduktální fibróza v slzných žlázách starších žen může přispět k prevalenci DED. Změny rohovky specifické pro pohlaví (změny v tloušťce, hydrataci, zakřivení a citlivosti, endotelové pigmentaci, pocitu cizího tělesa, toleranci kontaktní čočky a zrakové ostrosti) se mohou objevit u žen během menstruačního cyklu, těhotenství a menopauzy. Pohlavní rozdíly jsou i v přežití štěpu (rohovky od mužských dárců mají vyšší míru přežití než od žen, zatímco transplantáty u ženských příjemců vykazují vyšší míru přežití než u mužů).

Rohovka žen má výrazně vyšší expresi genu pro transglutaminázu 1 (enzym katalyzující zesíťování proteinů) a jeho hladina je obvykle zvýšena u DED a keratinizace rohovky. Pohlaví hraje roli i v prahu citlivosti rohovky a spojivky. Senzitivita (citlivost) je vyšší u žen než u mužů. Ženy mají kratší a užší slzné kanálky než muži, u žen je navíc ostrý úhel mezi kostnatým kanálem a nosním dnem, a tyto faktory mohou přispívat k chronickému zánětu odvodných slzných cest a vysvětlovat tak častější primární obstrukce nasolakrimálního duktu. I v slzném filmu existují pohlavní rozdíly. Muži mají silnější lipidovou vrstvu a vyšší osmolaritu slz, u žen je naopak nižší doba roztržení, zvýšení osmolarity slz během stárnutí a dřívější pokles aktivity peroxidázy. Mezi specifické rozdíly v imunitní odpovědi patří fakt, že muži mají větší procento zánětlivých cytokinů a ženy mají méně přirozené zabíječské buněčné aktivity. U žen je převaha k extracelulární odpovědi pomocných T-lymfocytů 2 (T-helper 2, Th2 odpověď), zatímco muži mají větší buněčnou imunitní odpověď zprostředkovanou T-lymfocyty 1 (T-helper 1, Th1 odpověď). Ženy tedy produkují vyšší hladiny cirkulujících protilátek než muži, včetně vyšších hladin autoprotilátek, pokud jsou postiženy autoimunitními chorobami. Pozornost budí i úloha epigenetické regulace mikroRNA (malé dvou-řetězové nekódující RNA, které negativně regulují expresi genu) v rozdílech imunity, kterých je u lidí asi 800, přičemž asi 10 % se nachází na chromozomu X (X-vázané miRNA). Dalším faktorem přispívající k rozdílům mezi pohlavím je mikrobion, především mikrobiální osídlení střev, který má zásadní roli ve vývoji, zrání a modulaci imunitní odpovědi hostitele. Imunitu mohou ovlivnit také nebiologické faktory (chemikálie a kovy) způsobující pracovní rizika. Ženské pohlaví a vyšší věk jsou hlavními faktory spojenými s chronickou bolestí (u DED bolest neuropatická). Subjektivní potíže nemocných jsou popisovány rozmanitými výrazy jako suchost, pálení, řezání, svědění, pocti cizího tělesa, horkost, dyskomfort, bolestivé podráždění, fotofobie, pocit vodnatých očí, tlak, bolest či poruchy zraku. Tyto potíže často nekorelují se závažností DED a je těžké spolehlivě vyhodnotit míru bolesti. Jako nástroje pro hodnocení bolesti se používá vizuální analogová stupnice (VAS). V rámci DED jsou využívány dotazníky subjektivních potíží, nejčastěji tzv. Ocular Surface Disease Index (OSDI), ve kterém získáme spíše součet symptomů než intenzitu bolesti. Role genotypu v bolesti je stále podceňována. Chronická bolest (i v rámci DED) způsobuje depresi, přičemž deprese je častější u žen než u mužů. U pacientů s DED je i výrazně vyšší výskyt poruch spánku a nálady ve vztahu k věku, nikoli k pohlaví [2,4].

Hormony. Endokrinní systém hraje velkou roli v patogenezi DED a rozdílech mezi pohlavím. Rozdíl související s pohlavím v prevalenci DED je z velké části připisován účinkům pohlavních steroidů (androgeny, estrogeny, progrestiny), hypotalamo-hypofyzárních hormonů, glukokortikoidů, inzulínu, inzulínu podobnému růstovému faktoru 1 (IF-1) a hormonům štítné žlázy. Pohlavní steroidy působí na celou řadu očních tkání a souvisí s léčbou mnoha očních stavů včetně DED, dysfunkce meibomských žláz (MGD), hojení ran, keratokonjunktivitidy, odmítnutí transplantátu rohovky a patologie rohovky. Cílovým orgánem pro **androgeny** je slzná žláza a meibomské žlázy. Deficit androgenů je významným rizikovým faktorem v patogenezi dysfunkce slzných žláz a MGD, současně je spojen s vývojem obou kategorií DED (ADDE i EDE). Androgenem indukované účinky mají molekulární biologický základ a mohou podporovat proliferaci epitelových buněk. Nedostatek androgenů je rizikovým faktorem pro vývoj zánětu slzných žláz a DED u žen se Sjögrenovým syndromem, nikoli však jejich příčinou.

Ženy se Sjögrenovým syndromem mají deficit androgenů a zvýšené hladiny prozánětlivých cytokinů (IL-1, TNF-α a IL-6) v exokrinních tkáních. Tyto cytokiny mohou narušit normální aktivitu steroidogenních enzymů, což má za následek snížení hladiny testosteronu, zvýšení hladiny estrogenu a prohloubení zánětu. Androgeny potlačují expresi prozánětlivých cytokinů a zesilují hladiny protizánětlivého cytokinu IL-10. Protizánětlivý účinek je místně specifický: androgeny snižují akumulaci lymfocytů v slzných i slinných žlázách, ale nesnižují rozsah zánětu v lymfatických tkáních. Lokální nebo systémové podávání androgenu významně snižuje příznaky DED. Snížení sérových hladin androgenů, ke kterému dochází během

menopauzy, těhotenství, laktace nebo užíváním orálních kontraceptiv obsahujících estrogen, může vyvolat vývoj neimunitního typu DED – tzv. primární deficience slzné žlázy (primary lacrimal gland deficiency). Androgeny stimulují imunitní systém slzné žlázy a transport sekrečních imunoglobulinů (IgA) do slz, což pomáhá chránit integritu povrchu oka před mikrobiální infekcí a toxicitou. Androgeny stimulují funkci meibomských žláz, podporují lipogenezi, prodlužují dobu rozpadu slzného filmu, snižují evaporaci, potlačují keratinizaci a modulují vývoj a diferenciaci. Během stárnutí dochází k významnému poklesu kvality mazu, změnám v lipidovém spektru sekretu a zvýšení metaplazie ústí meibomské žlázy. Androgeny stimulují proliferaci a imunitní odpověď rohovky a spojivky. Nedostatek androgenů je spojen s vývojem epiteliopatie, naopak léčba androgeny stimuluje mitózu, opravuje defekty a usnadňuje hojení ran, potlačuje angiogenezi a dystrofie v rohovce. Androgeny mění i progresi alergické konjunktivitidy. Estrogen má na imunitní sytém účinky závislé na dávce a koncentraci. Obecně estrogen zvyšuje imunitní odpověď podporující produkci B-buněk a protilátek, podskupin T-buněk, dendritických buněk, makrofágů a regulačních cytokinů. Účinek estrogenu na slznou žlázu podporuje za určitých podmínek zánět a autoimunitní onemocnění. Intracelulární syntéza estrogenu závisí na cirkulujících hladinách prekurzorů steroidních hormonů a na testosteronu. Testosteron má důležitý vliv na působení estrogenu prostřednictvím aromatizace na estrogen v cílových tkáních, včetně očního povrchu. Vyšší hladiny endogenního sérového estrogenu jsou spojeny se zvýšenou osmolaritou, sníženou sekrecí slz a MGD. Účinky estrogenu na oční povrch je třeba korelovat současně v souvislosti s účinky progesteronu a zejména androgenů. Za vyšší prevalenci DED u žen může být zodpovědné spíše snížení účinku androgenů než zvýšené působení estrogenu samo o sobě. **Progesteron** je primárně tvořen z cholesterolu v nadledvinách a ve vaječnících, jeho vliv na prevalenci DED není znám. **Glukokortikoidy** jsou důležitými endogenními regulátory zánětlivé reakce. Syntetické deriváty těchto hormonů jsou užívány jako protizánětlivé látky. Lokální glukokortikoidy se používají jako krátkodobá terapie k léčbě středně závažných a těžkých forem DED. Dlouhodobé užívání těchto hormonů s sebou nese nežádoucí účinky (infekce, glaukom, katarakta). V buňkách jsou produkovány dva hlavní glukokortikoidy: kortizon a kortizol (aktivní forma). Za fyziologických podmínek probíhá rohovkovým epitelem autokrinní syntéza kortizolu, která přispívá k imunoprotekci očního povrchu. Kortizol jsou schopny produkovat primární kultury lidských rohovkových epiteliálních buněk, fibroblastů a alogenních makrofágů. Účinek glukokortikoidů na oční povrch a adnexální tkáně závisí na koncentraci. **Osa hypotalamus-hypofýza** je hlavním regulátorem endokrinního systému.

Hypothalamus zpracovává signály z centrálního nervového a periferního endokrinního systému a převádí tyto vstupy do přední a zadní hypofýzy. Hypofýza pak uvolňuje hormony, které mají regulační funkce a vliv na povrch oka a adnexa. Hypofyzární hormony modulují růst, diferenciaci, funkci slzných a meibomských žláz a hrají roli při podpoře pohlavního dimorfismu tkání. Původem **prolaktinu** v slzných žlázách není jen hypofýza, ale i epiteliální buňky acinů slzných žláz (slzná syntéza).Prolaktin je vylučován slznou žlázou do slz a vzhledem k jeho prozánětlivým účinkům je možná role v patogenezi Sjögrenova syndromu a podpoře vzniku autoimunity. Naopak schopnost testosteronu snižovat regulaci genu prolaktinového receptoru v slzných žlázách může být jedním z mechanismů, kterým androgeny potlačují zánět v této tkáni při Sjögrenově syndromu. Ženy se seborrhoickou MGD mají výrazně zvýšené hladiny prolaktinu v séru. Bylo prokázáno, že fragmenty prolaktinu inhibují angiogenezi rohovky. Lokální aplikace α-melanocyty stimulující hormon (**α-MSH**) podporuje objem a stabilitu slz, zlepšuje integritu rohovky a potlačuje zánět očního povrchu. Adrenokortikotropní hormon **(ACTH)** může být syntetizován nebo akumulován uvnitř myoepiteliálních buněk v slzných žlázách. Cirkulující hladiny ACTH byly pozitivně korelovány s centrální tloušťkou rohovky. Receptory hormonu stimulující štítnou žlázu (**TSH)** byly identifikovány v slzné žláze. Tyto receptory jsou považovány za cíl autoprotilátek při endokrinní orbitopatiu. Hladiny TSH v séru žen, ale ne mužů, jsou také zvýšeny u seborrhoické MGD. Hormony štítné žlázy (T3, T4) podporují syntézu proteinů, růst a diferenciaci tkání, ovlivňují lipolýzu a lipogenezi. Jejich nedostatek způsobuje hypercholesterolémii a snížení sekrece lipidů mazovými žlázami. Snížení hladin T3 a T4 indukuje hypotrofii slzných žláz a metaplazii rohovky. Potencionální účinky jiných hypotalamických a hypofyzárních hormonů na oční povrch nebyly definované. Růstový hormon (**GH, somatotropin**), inzulínu podobný růstový faktor **(IGF-1, somatomedin**), stejně jako **inzulín**, jsou anabolické promotory zodpovědné za mitózu, růst, diferenciaci a opravu. GH, IGF-1 a inzulín se podílejí na metabolismu glukózy, aminokyselin, DNA, lipidů a proteinů. Receptory GH, IGF-1 a inzulínu v slzných žlázách a povrchových tkáních oka mají vliv na vývoj tkání a na hojení ran. Roli v modulaci aktivit GH, IGF-1 a inzulínu hrají pohlavní hormony. DED je spojován se stárnutím a **stárnutí** je doprovázeno sníženými hladinami pohlavních hormonů a zvýšenou rezistencí na inzulín. Diabetes snižuje mikrovaskulární, nervovou a metabolickou integritu očního povrchu, slzných a meibomských žláz. Mezi klinické projevy diabetu patří nižší citlivost rohovky, nižší doba rozpadu slzného filmu a Schirmerův test, vyšší osmolarita slz, epiteliální metaplazie a změny proteinů v slzách zhoršující se s dobou trvání onemocnění a špatnou glykemickou kontrolou. GH může také hrát roli při hojení rohovky a regeneraci nervů. IGF-1 podporuje proliferaci a migraci epiteliálních buněk a fibroblastů rohovky, diferenciaci limbálních kmenových buněk a proliferaci endotelových buněk rohovky na zvířecích modelech. Léčba IGF-1 urychluje hojení ran a regeneraci rohovkových nervů, brání povrchové keratopatii u diabetiků po operaci katarakty a urychluje reepitelizaci u pacientů s neurotrofickou keratitidou. Ke zmírnění příznaků

těžké formy DED se používá autologní sérum obsahující inzulín a růstové faktory [2,4].

EPIDEMIOLOGIE SYNDROMU SUCHÉHO OKA

Subjektivní potíže pacientů negativně ovlivňují kvalitu jejich života a produktivitu práce. DED má dopad na jednotlivce ovlivněním zrakových funkcí, vznikem fyzické a psychické bolesti. V epidemiologických studiích jsou k hodnocení DED používané různé dotazníky. **Prevalence** je míra podílu nemoci v populaci v daném časovém období. Přesné údaje o prevalenci DED nejsou známé z důvodu nejednotné klasifikace. Odhady prevalence se liší v závislosti na definici, klasifikaci, diagnostických kritériích a charakteristice studované populace. Prevalence DED se ve studiích pohybuje v rozmezí 5 % až 50 %. Studie, v nichž je diagnóza založena na známkách nemoci, obecně uvádí vyšší a variabilnější míru onemocnění, v některých populacích až 75 %. Prevalence DED roste s věkem a vyšší prevalence je u žen. **Incidence** popisuje počet nově nemocných za daný časový úsek. Výskyt DED uvádí jen velmi omezený počet studií a údaje jsou nepřesné. Budoucí výzkum by měl stanovit lepší hodnocení prevalence DED různé závažnosti, incidenci v různých populacích, možné rizikové faktory, objasnit dopad klimatu, životního prostředí a socioekonomických faktorů [2,5].

RIZIKOVÉ FAKTORY SYNDROMU SUCHÉHO OKA

Rizikové faktory byly kategorizovány jako konzistentní (neměnné), pravděpodobné a nejednoznačné (nepřesvědčivé). V každé této skupině dále rozděleny na modifikovatelné a nemodifikovatelné. Mezi **konzistentní nemodifikovatelné** faktory patří věk, ženské pohlaví, asijská rasa, MGD, onemocnění pojivové tkáně a Sjögrenův syndrom. Mezi **konzistentní modifikovatelné** faktory patří nedostatek androgenů, práce na počítači, nošení kontaktních čoček, hormonální substituční terapie estrogeny, transplantace krvetvorných buněk, faktory životního prostředí (znečištění, nízká vlhkost, klimatizace) a užívání léků (antihistaminika, antidepresiva, anxiolytika a isotretinoin). Jako **pravděpodobné nemodifikovatelné** rizikové faktory byly identifikovány diabetes, rosacea, virová infekce, onemocnění štítné žlázy, psychiatrické a afektivní poruchy (úzkost, deprese) a pterygium. Mezi **pravděpodobné modifikovatelné** rizikové faktory patří nízký příjem mastných kyselin, refrakční chirurgický zákrok, alergická konjunktivitida a léky (anticholinergika, diuretika, betablokátory). **Nejednoznačná nemodifikovatelná** rizika jsou hispánská etnika, menopauza, akné a sarkoidóza. **Nejednoznačná modifikovatelná** rizika jsou kouření, alkohol, těhotenství, demodex (*Demodex folliculorum,* roztoč z čeledi trudníkovitých parazitující na kůži víček, často asociován s MGD, tvoří cylindrické šupiny při řasovém folikulu), injekce botulotoxinu, multivitaminy a perorální antikoncepce. Spouštěčem DED může být stres, otázkou je pak role genetické vnímavosti. Důležité je odlišení DED od ostatních stavů jakými jsou alergické a infekčních choroby, zánětlivé stavy a další chronická onemocnění očního povrchu [2,5].

PATOFYZIOLOGIE SYNDROMU SUCHÉHO OKA

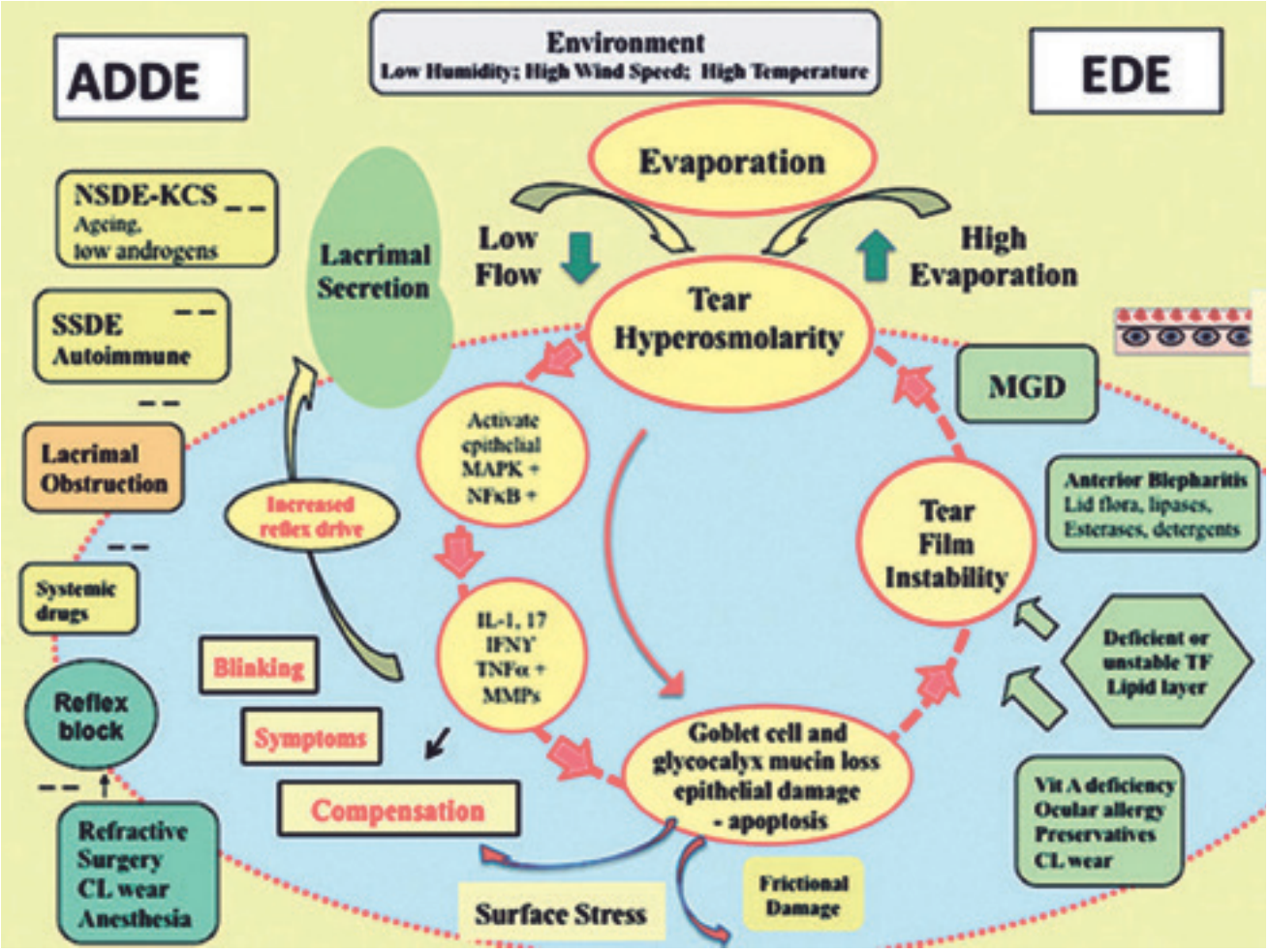
TFOS DEWS II přezkoumal mechanismy, které se podílejí na vzniku a udržování DED. Základním mechanismem DED je **hyperosmolarita** slz, která je vyvolaná nadměrnou evaporací, ta poškozuje oční povrch a vzniká zánět.

Hyperosmolarita způsobí ztrátu (apoptózu) epiteliálních i pohárkových buněk. Následně dojde ke snížení smáčivosti povrchu oka, k brzkému roztržení slzného filmu a dalšímu zvýšení hyperosmolarity. Cyklus událostí, označený jako **bludný kruh**, je zobrazen na obrázku 4 uprostřed. U **ADDE** se hyperosmolarita projeví ve stavu, kdy je snížená sekrece slz v podmínkách jejich normálního odpařování z oka. U **EDE** je hyperosmolarita způsobena nadměrným odpařováním slzného filmu v podmínkách normálně fungující slzné žlázy.

Hyperosmolarita je funkcí odpařování slz u ADDE i EDE, v tomto smyslu jsou všechny formy DED evaporační. Hyperosmolarita je považována za spouštěč kaskády událostí v povrchových epiteliálních buňkách, což vede k uvolňování zánětlivých mediátorů a proteáz. Tyto mediátory spolu s hyperosmolaritou způsobí apoptózu epiteliálních buněk rohovky a spojivky a pohárkových buněk spojivky a poškodí glykokalyx (ochranná vrstva z hydrofilních mucinů vázaných na povrchu epitelových buněk zajišťující adhezi slzného filmu, tvoří rozhraní mezi hydrofobním epitelem a hydrofilní vrstvou slzného filmu, hraje roli při roztírání slzného filmu a zvlhčení očního povrchu). Výsledkem je charakteristické tečkovité poranění epitelu **(epiteliopatie**) a nestabilita slzného filmu. Nestabilita slzného filmu však může být charakteristická i pro jiné stavy ovlivňující oční povrch (xeroftalmie, oční alergie, prezervační látky, kontaktní čočky). U DED související s MGD je hyperosmolarita slz způsobena nedostatkem lipidové vrstvy slzného filmu. ADDE má různé příčiny. Může jít o důsledek blokování senzorických impulzů do slzné žlázy, které jsou nezbytné pro udržení homeostázy slzného filmu. Blok v reflexním oblouku může být způsoben chronickým abusem lokálních anestetik, poškozením trigeminálních nervů či refrakční operací. Odtok slz do slzného vaku může být omezen obstrukcí slzných cest, která vzniká u všech jizevnatých onemocnění, jako jsou trachom, oční jizevnatý pemfigoid, erythema multiforme, reakce štěpu proti hostiteli a chemické úrazy (poleptání, popálení). Dalším rizikovým faktorem, který může působit snížení sekrece slz, jsou systémově užívané léky (antihistaminika, betablokátory, diuretika a některá psychotropní léčiva) a věk. Častou příčinou ADDE je zánětlivá infiltrace slzných žláz spojená s autoimunitní po-

ruchou jako je Sjögrenův syndrom (SSDE) či non-Sjögren syndrom (NSDE-KCS). K zánětu slzné žlázy predisponuje i nízká hladina androgenů. Poranění epitelu, defektní glykokalyx, ztráta slz a pohárových buněk vede ke zvýšenému poškození mechanismem tření. Poranění stimuluje nervová zakončení rohovky, což vede k dyskomfortu, častějšímu mrkání a kompenzačnímu reflexnímu zvýšení sekrece slz. Tato kompenzační hypersekrece je pravděpodobnější u EDE, kde je funkce slzné žlázy normální. Schematický diagram představující etiologii a mechanismus MGD, který je hlavní příčinou EDE, je znázorněn na obrázku 5. Existují dvě formy MGD: **nejizevnatá** (**non-cicatricial MGD**) a **jizevnatá (cicatricial MGD**). Schéma ukazuje vliv stáří, hormonů, kožních chorob (např. léčba akné vulgaris s kyselinou cis-retinovou může vyvolat atrofii meibomskách žláz), lokálních léků (pilokarpin, timolol) a toxinů (polychlorované bifenyly). Klíčovou událostí u nejizevnaté formy je hyperkeratinizace ústí meibomských žláz, což vede k obstrukci, dilataci kanálků a atrofii žláz, později k obliteraci ústí meibomských žláz. Obstrukci může zhoršovat i zvýšená viskozita sekretu díky změnám v lipidovém složení. Mediátory zánětu a lipidy uvolněné do slzného filmu a na oční povrch pak způsobí epiteliopatii. Příznaky zánětu jsou časté na okraji víčka. U jizevnaté formy se tvoří submukózní jizvy, jizvy ústí meibomských žláz a terminálních kanálů za zadní hranou víčka a na tarzu. Nízká tvorba sekretu meibomských žláz a změny v lipidovém složení vedou k nestabilitě slzného filmu, zvýšenému odpařování slz, a nakonec k EDE [2,6].

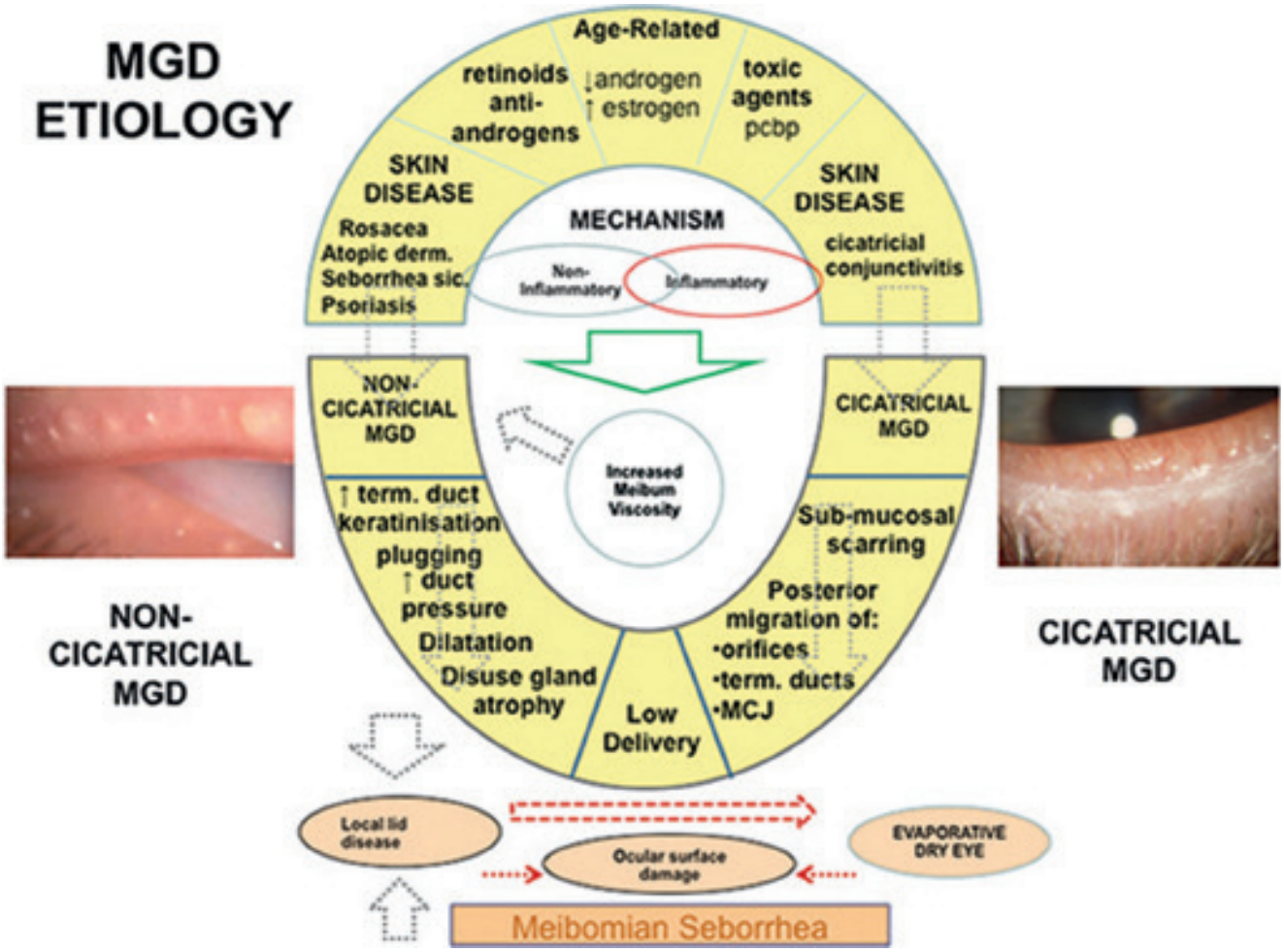
U pacientů s DED jsou patrné změny v slzném filmu, nicméně relativně omezené chápání role slzného filmu, jeho struktury a biofyzikálních aspektů brání porozumění jeho přesného významu v patofyziologii DED. Klinicky se DED vyznačuje ztrátou objemu slz, rychlejším roztržením slzného filmu a zvýšeným odpařováním slz z povrchu oka. Podvýbor TFOS DEWS II doporučil **dvoufázový model slzného filmu**. Lipidová vrstva překrývá podkladovou muko-vodnou vrstvu. Slzný film se skládá z mnoha látek včetně lipidů, proteinů, mucinů a elektrolytů. To vše přispívá k celistvosti slzného filmu. U DED se zvyšuje osmolarita, ale i změny dalších složek, jako jsou proteiny a muciny, které lze použít jako biomarkery při DED. Tloušťka lipidové vrstvy nemusí ovlivňovat rychlost odpařování, pokud není velmi tenká (méně než 24 nm) nebo zcela chybí. Zvýšená exprese sekretu meibomských žlázek u normálních očí nicméně koreluje se sníženým odpařováním jak u zdravých jedinců, tak u pacientů s DED. Abnormální lipidová vrstva slzného filmu



Obrázek 4. Patofyziologie DED - TFOS DEWS II REPORT [2]

je spojena se zvýšeným odpařováním (evaporace ve zdravém oku je 0,14 ±0,07 µL/min, u pacientů s MGD je 0,26 ±0,16 µL/min). Rychlost odpařování se však výrazně liší v závislosti na vnějších podmínkách jako je proudění vzduchu a vlhkost. Sekret meibomských žlázek (meibum) má složitou strukturu a termotropní chování a jeho teplota tání (~30 °C) je nižší než povrchová teplota oka (35 °C), proto je možné, že meibum může být lokálně účinnou bariérou proti odpařování. Potlačení evaporace je založeno na určité organizaci a složení lipidové vrstvy (polární lipidy, rozvětvené lipidy, více-nenasycené mastné kyseliny v meibum). Kolapsu a evaporaci na povrchu oka nezabraňuje pouze lipidová vrstva, ale interakce celého slzného filmu a specifické interakce proteinů nebo sekrečních mucinů (nebo jejich kombinace) včetně solí. Muko-vodná vrstva pokrývá vrchní (apikální) buňky epitelu a jejich glykokalyx bohatý na uhlohydráty. V slzách pacientů s DED jsou patrné změny v množství mucinu nebo glykosylace různých složek. Hustá polymerní síť mucinu zadržuje vodu, zvyšuje hydrataci a potlačuje další odpařování slz. Muciny, spolu s proteiny a polárními lipidy, zlepšují rozprostření a strukturu lipidové vrstvy slzného filmu. Všechny klíčové složky slzného filmu tak zvyšují odolnost proti odpařování. Snaha charakterizovat biochemii slzného filmu může vést k identifikaci nových markerů, které bude možno použít k diagnostice, prognóze a léčbě DED. K lepší léčbě pacientů s DED bude nepochybně vést celostní přístup v pochopení struktury a funkce slzného filmu [2,7].

Bolest při DED je způsobena hyperosmolaritou slz, ztrátou lubrikační schopnosti, vyplavením zánětlivých mediátorů a neurosenzorickými faktory. Bolest rozdělujeme na nociceptivní a neuropatickou. Nociceptivní bolest se objevuje v reakci na poškození tkáně. Neuropatická bolest se objevuje v důsledku léze uvnitř somatosenzorického nervového systému a je označována jako patologická či bolest bez biologické hodnoty. Bolest spojená s mechanickou, chemickou a tepelnou stimulací očního povrchu je zprostředkována přes periferní axony neuronů trigeminálního ganglia inervující rohovku a spojivku, zatímco studené termoreceptory detekují vlhkost a reflexně udržují bazální produkci slz a rychlost mrkání. Ve stromatu rohovky tvoří axony subepiteliální nervový plexus, jehož vzestupné větve se větví a terminálně rozšiřují v povrchových vrstvách epitelu. Senzorické nervy funkčně patří k polymodálním nociceptorovým neuronům, čistým mechano-nociceptorovým neuronům a studeným termoreceptorovým neuronům.



Obrázek 5. Patofyziologie MGD – TFOS DEWS II REPORT [2]

Tyto neurony se promítají do dvou oblastí jaderného komplexu trigeminálního mozkového kmene (jeden je aktivovaný změnami vlhkosti očního povrchu, druhý zprostředkovává smyslově diskriminační aspekty oční bolesti a reflexního mrkání) a hrají tak významnou roli při udržování homeostázy očního povrchu. Odpařování slz způsobuje diskrétní ochlazení očního povrchu a zvyšuje osmolaritu slz, čímž se zvyšuje bazální aktivita chladných termoreceptorů. Spontánní mrkání je udržováno neustálým nervovým impulzem z chladných termoreceptorů očního povrchu. Sekreční aktivita hlavní slzné žlázy je regulována především autonomními parasympatickými nervy, jejichž reaktivita je regulována reflexními vlivy ze senzorických neuronů očního povrchu. Ty vyvolávají sekreci pohárových buněk prostřednictvím neidentifikovaných eferentních vláken. Snížená sekrece slz v případě DED způsobí expozici rohovkového epitelu nepříznivým okolním vlivům a často vede k zánětu a poškození periferních nervů. Zánět způsobuje senzibilizaci polymodálních a mechano-nociceptorů, současně též potlačuje aktivitu chladových termoreceptorů, což evokuje pocit sucha a způsobí bolest. Při DED je narušení nervů trvalé, dochází k neobvyklému zvýšení neuronální aktivity a k morfologickým změnám inervace rohovky. Poškození nervů a dlouhodobý zánět mění genovou expresi iontových kanálů a receptorů na neuronech trigeminálního ganglia a mozkového kmene, mění jejich excitabilitu, konektivitu a reakci. Udržování molekulárních, strukturálních a funkčních poruch v senzorických drahách nakonec vede k dysestesiím a neuropatickým bolestem. Stav rohovkových nervů je hodnocen pomocí esteziometrie a in vivo konfokální mikroskopie. Subjektivní potíže pacientů a jejich příznaky vyplývají z nepravidelnosti slzného a očního povrchu. Zvýšené třecí síly poškodí povrch oka, což má za následek charakteristickou tečkovitou epiteliální keratitidu, limbickou keratokonjunktivitidu, filamentární keratitidu a tvorbu horizontálních řas spojivky paralelních s dolním víčkem (lid parallel conjunctival folds – LIPCOF) [2,8].

IATROGENNÍ SYNDROM SUCHÉHO OKA

Suché oko může být způsobeno řadou iatrogenních vlivů, mezi které patří užívání léků, nošení kontaktních čoček a chirurgické zákroky. Lokálně užívané léky v oftalmologii (adrenergní agonisté, antialergika, antivirotika, betablokátory, inhibitory karboanhydrázy, cholinergní agonisté, miotika, mydriatika/cykloplegika, prostaglandiny, topická anestetika a nesteroidní protizánětlivé léky) mohou způsobit DED pro jejich alergické, toxické a imunozánětlivé účinky na oční povrch. Konzervační látky, jako je benzalkoniumchlorid (BAK), byly uznány jako rizikový faktor. Používají se pro své antibakteriální účinky, ale mohou zhoršovat DED pro jejich toxický a prozánětlivý účinek. Množství systémově užívaných léků (vazodilatátory, anticholinergika, antihypertenziva, analgetika, sulfonylmočovina, anxiolytika/hypnotika, antidepresiva, sedativa, antihistaminika, antimalarika, a léky užívané v onkologii) mohou vyvolat DED sekundárně díky snížení produkce slz, změněné reflexní sekreci a zánětlivým účinkům na sekreční žlázy. Léky s anticholinergním účinkem (antihypertenziva, antidepresiva) mohou snížit tvorbu slz navázáním na receptory slzných a meibomských žláz. Některé léky užívané v onkologii vyvolávají tečkovitou keratitidu. Mezi další faktory způsobující DED patří **nošení kontaktních čoček**. U nositelů kontaktních čoček jsou následující biofyzikální změny: tenčí, nerovnoměrná lipidová vrstva, nestabilita slzného filmu, nižší bazální míra obratu slz a snížený slzný meniskus.

Iatrogenní DED je nejčastěji způsobený **chirurgickými zákroky** na rohovce, jakými jsou laserové refrakční zákroky (především LASIK) a keratoplastika. DED zde vzniká v důsledku porušení rohovkových nervů či pooperační aplikací lokálních léků. Hyposenzitivita rohovky po laserovém refrakčním zákroku (PRK, LASIK) vzniká přímým poraněním nervů rohovky či abnormální neuronální remodelací, a byla uznána jako hlavní rizikový faktor pooperační DED. Pokroky v chirurgických postupech slouží k minimalizaci denervace rohovky během chirurgického zákroku a ke snížení výskytu pooperačního DED. K poškození nervů rohovky dochází i po perforující keratoplastice, vznikají přetrvávající defekty epitelu rohovky, což může vést ke vředům a možnému selhání štěpu. Výzkumy ukazují slibné výsledky k obnově a regeneraci senzorických nervů po keratoplastice po aplikaci různých neurotrofních faktorů (substance P, IGF-1).

Mezi další rizikové faktory vzniku pooperačního DED patří operace šedého zákalu, antiglaukomatózní operace, operace spojivky, okuplastické výkony a estetické rekonstrukce. Chirurgické zákroky vyvolají dysfunkci slzného filmu v důsledku snížené citlivosti rohovky, ztráty spojivkových buněk, nárůstu zánětlivých mediátorů a vzniku zánětu, a v důsledku účinků očních kapek obsahující konzervační látky a anestetika. Rekonstrukční výkony pak vyvolají morfologické změny víček a meibomských žláz. Dalším významným faktorem vzniku DED je aplikace botulotoxinu a různé **kosmetické procedury** (make-up, výplně, tetováž, piercing). Skutečná prevalence iatrogenního DED však není známa. V běžné praxi by se měl brát větší zřetel na časnou detekci suchého oka před očními operacemi [2,9].

DIAGNOSTIKA SYNDROMU SUCHÉHO OKA

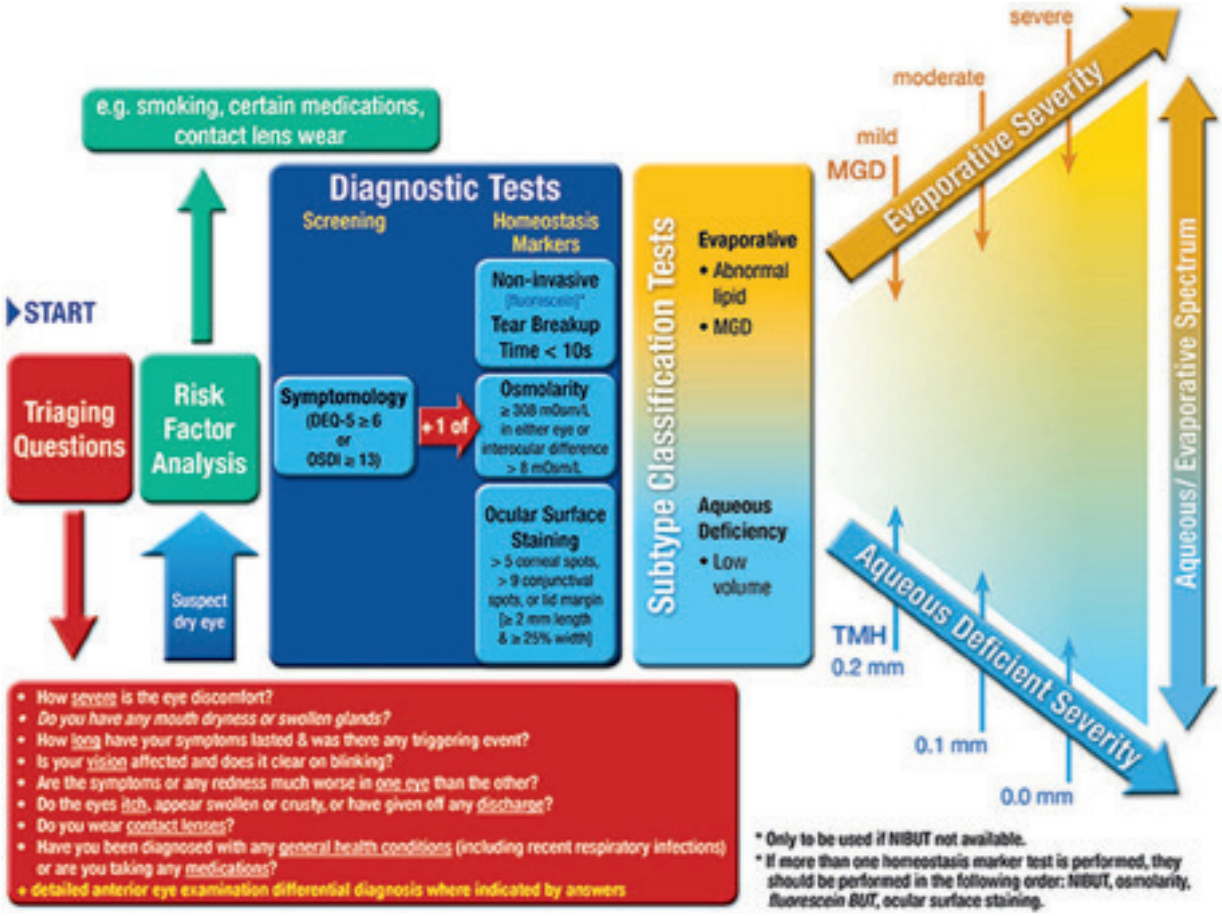
Členové TFOS DEWS II identifikovali klíčové testy a techniky používané k diagnostice a monitorování DED a ke kvantifikaci subjektivních příznaků. Navrhli nejvhodnější pořadí testů a techniky jejich provádění v klinickém prostředí pro splnění definice DED. Pro diagnostiku bylo navrženo mnoho testů, jejichž senzitivita a specificita je vysoce závislá na kritériích zařazení, závažnosti DED a zkoumané populaci. Doporučené testy pro diagnostiku DED a posouzení jeho závažnosti uvádí obrázek 6. Před diagnostikou je důležité položit **třídící otázky** k di-

ferenciálně diagnostickému rozlišení a vyloučení stavů napodobující DED. Poté by měl být proveden screening příznaků vyplněním dotazníku DryEye Questionnaire-5 (DEQ-5) nebo Ocular Surface Disease Index (OSDI). Pozitivní skóre symptomů by pak mělo vést k podrobnějšímu vyšetření a provedení diagnostických testů. Mezi **klíčové diagnostické testy** patří zkrácení neinvazivní doby rozpadu slzného filmu (non-invasive tear breakup time – NIBUT < 10 s), měření osmolarity slz (≥ 308 mOsm/L, nebo variabilita v čase a variabilita mezi oběma očima > 8 mOsm/L, která se zvyšuje se závažností DED) a barvení očního povrchu fluoresceinem a lissaminovou zelení (rohovka, spojivka a okraje víček). Pozitiva testů v jakémkoli oku je považována za příznak porušené homeostázy.

Diagnóza DED je stavena na základě pozitivního skóre příznaků a jednoho nebo více pozitivních výsledků markerů homeostázy. Následně by měly být provedeny další klasifikační testy informující o etiologii DED, mezi které patří meibografie (zobrazování morfologie a funkce meibomských žláz po everzi víčka), lipidová interferometrie (měření tloušťky a dynamiky lipidů) a hodnocení objemu slz, aby se stanovila subklasifikace (ADDE či EDE) a závažnost DED s cílem zvolit nejlepší strategii léčby. Diagnostická metodologie je určitým vodítkem pro oftalmology a definuje otázky, které je třeba pacientovi položit, aby bylo možné odlišit primární DED od jiných onemocnění očního povrchu, nebo od případů, kdy je suché oko sekundární v rámci základního onemocnění. V běžné klinické praxi však zatím stále chybí „zlatý standard" a dostatek testů k diagnostice zánětu očního povrchu [2,10].

MANAGEMENT A LÉČBA SYNDROMU SUCHÉHO OKA

Členové TFOS DEWS II provedli přezkum současných možností léčby založených na důkazech. Management DED je komplikovaný kvůli jeho multifaktoriální etiologii. S ohledem na všechny dostupné důkazy byl navržen algoritmus řízení, který představuje postupný přístup v rozhodování a léčbě podle závažnosti onemocnění. Při výběru nejvhodnější strategie je rozhodující odlišit dva podtypy DED. Na nich pak závisí možnosti léčby, které jsou v současné době k dispozici. Hlavním cílem managementu je obnovení homeostázy očního povrchu a slzného filmu na základě přerušení cyklického charakteru DED. Úkolem je identifikovat a léčit primární spouštěč onemocnění. Management je pak postupný. Navržený algoritmus není striktně nařízen, ale jedná se o pomůcku, která má pomoci při zahájení léčby u většiny pacientů. Není rovnocenný pro všechna stadia DED vzhledem k různorodosti v závažnosti a charakteru. Následně by



Obrázek 6. Doporučený diagnostický přístup DED [2]

měl vést k individuálním způsobům léčby zaměřeným na konkrétní aspekty patofyziologie. Tabulka 1 ukazuje možnosti managementu a léčby, která vedou ke zmírnění manifestace DED. Pokud pacient nereaguje na danou úroveň léčby, doporučuje se přejít na další úroveň a předchozí terapie pak může být přerušena. Obecně platí, že management léčby začíná konvenčními a snadno dostupnými volně prodejnými preparáty, umělými slzami (pro časná a mírná stádia DED), a postupují k pokročilejším druhům terapie (pro závažnější formy DED). Tato doporučení mohou být upravena na základě individuálního profilu pacienta. Očekávaná doba trvání léčby před ukončením neúspěchu se týká jak reakce pacienta, tak i uvažované terapie. Léčebné účinky jsou většinou pozorovány během jednoho až tří měsíců, i když některé terapie (např. cyklosporin A) mohou trvat déle. Léčba DED je dynamická a má být založená na klinických dovednostech a schopnostech posoudit význam každého z procesů, které mohou napodobovat DED [2,11].

ZÁVĚR

Tato práce se komplexně zabývá syndromem suchého oka. Vzhledem k tomu, že v České republice je na poli oftalmologie nedostatek moderních publikací pojednávajících o klasifikaci, patofyziologii, diagnostice, managementu a léčbě syndromu suchého oka, tato práce měla za úkol podat ucelený pohled do této problematiky.

Syndrom suchého oka je dynamickým a komplexním onemocněním očního povrchu a očních adnex se známými rizikovými faktory. Jedná se o onemocnění s cyklickým charakterem, u kterého je nejdůležitějším krokem nalezení vyvolávajícího spouštěče, obnovení homeostázy a přerušení bludného kruhu. Syndrom suchého oka si v každé své fázi zasluhuje odlišnou strategii diagnostiky, managementu i léčby. Klíčovými prvky v diagnostice jsou zvýšená osmolarita slzného filmu a zánět očního povrchu, které jsou doprovázené očními symptomy (dyskomfort, poruchy zraku). Syndrom suchého oka může však nastat i bez

Tabuka 1. Doporučení pro postupné řízení a léčbu syndromu suchého oka [2]

Krok 1:
- Edukace pacienta týkající se jeho stavu, řízení, léčby a prognózy
- Modifikace místního prostředí
- Edukace týkající se možných dietních úprav (perorální doplňování esenciálních mastných kyselin)
- Identifikace a potenciální modifikace/eliminace problematických systémových a lokálních léků
- Oční lubrikantia různých typů (pokud je přítomna dysfunkce meibomských žláz, pak zvážit doplňky obsahující lipidy)
- Hygiena víček a teplé obklady

Krok 2:
Pokud výše uvedené možnosti nejsou dostatečné, zvažte:
- Lubrikantia bez konzervačních látek pro minimalizaci toxicity vyvolané konzervanty
- Ošetření tea-tree oil pro Demodex (pokud je přítomen)
- Ochrana/zachování slz
  - Okluze slzných punkt
  - Vlhká komůrka/plavecké brýle
- Ošetření přes noc (například masti nebo vlhká komůrka)
- V ordinaci: fyzikální zahřívání a exprese meibomských žláz (včetně terapie pomocí zařízení, jako je LipiFlow)
- V ordinaci: intenzivní pulzní světelná terapie pro dysfunkci meibomských žláz
- Léky na předpis
  - Lokální antibiotikum nebo kombinace antibiotikum/steroid aplikované na okraje víček pro přední blefaritidu (pokud je přítomna)
  - Lokální kortikosteroid (jen po omezenou dobu)
  - Lokální látky podporující sekreci slz
  - Lokální neglukokortikoidní imunomodulační léčiva (jako je cyklosporin)
  - Lokální léky antagonizující antigen asociovaný s funkcemi lymfocytů (LFA-1) jako je Lifitegrast
  - Perorální makrolidová nebo tetracyklinová antibiotika

Krok 3:
Pokud výše uvedené možnosti nejsou dostatečné, zvažte:
- Perorální látky podporující sekreci slz
- Autologní/alogenní sérové oční kapky
- Terapeutické kontaktní čočky
  - Měkké kontaktní čočky (bandáž)
  - Tvrdé sklerální čočky

Krok 4:
Pokud výše uvedené možnosti nejsou dostatečné, zvažte:
- Lokální kortikosteroid po delší dobu
- Transplantace amniové membrány
- Chirurgická okluze slzných punkt
- Jiné chirurgické přístupy (např. tarzorafie, transplantace slinných žláz)

poškození očního povrchu. Naše pozornost by měla být zaměřena na zánět, který je univerzálním znakem nemoci a hraje hlavní roli. Zánět očního povrchu není vždy asociován s překrvením, ale lze ho potvrdit několika technikami a metodami, mezi které patří impresní (otisková) cytologie spojivky, konfokální mikroskopie, barvení očního povrchu lissaminovou zelení, stanovení koncentrace metaloproteináz (MMP-9) v slzách atd. Současně se neustále rozvíjí nové diagnostické testy, které ovlivní budoucnost managementu. Naším společným cílem by měla být optimalizace léčby v jednotlivých stádiích nemoci na základě její etiologie a závažnosti. Strategie léčby syndromu suchého oka musí být individualizována a dynamická. Pacientovi musíme dát čas porozumět jeho nemoci, položit mu specifické otázky o podmínkách zhoršujících jeho příznaky, vysvětlit mu jeho onemocnění a dobře ho poučit o léčbě (kdy a jak aplikovat umělé slzy a kdy jiné preparáty), která je téměř vždy trvalá. Budoucností v léčbě musí být bezesporu produkty bez konzervantů. Léčba by měla být kombinovaná, zahrnující pravidelnou hygienu očních víček, aplikaci umělých slz a protizánětlivých preparátů bez konzervačních látek. Pokrokem v problematice suchého oka je vývoj nových léčiv a léčebných možností v souladu se zlepšením preklinických a klinických hodnocení a pochopením patofyziologických dějů.

Práce zdůrazňuje ustanovení společnosti Tear Film and Ocular Surface Society, pojednává o nové klasifikaci a definici suchého oka na základě jeho patofyziologie a klade důraz na správné diagnostické a terapeutické přístupy, které zobrazuje ve formě algoritmů.

LITERATURA

1. Nelson JD, Craig JP, Akpek EK, et al. TFOS DEWS II Introduction. Ocul Surf. 2017;15(3):269-275.
2. Craig JP, Nelson JD, Azar DT, et al. TFOS DEWS II Report Executive Summary. Ocul Surf. 2017;15(4):802-812.
3. Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, et al. TFOS DEWS II Definition and Classification report. Ocul Surf. 2017;15(3):276-283.
4. Sullivan DA, Rocha EM, Aragona P, et al. TFOS DEWS II Sex, Gender, and Hormones Report. Ocul Surf. 2017;15(3):284-333.
5. Stapleton F, Alves M, Bunya VY, et al. TFOS DEWS II Epidemiology Report. Ocul Surf. 2017;15(3):334-365.
6. Bron AJ, dePaiva CS., Chauhan, SK, et al: TFOS DEWS II Pathophysiology report. Ocul Surf. 2017;15(3):438-510.
7. Willcox MDP, Argüeso P, Georgiev GA, et al. TFOS DEWS II Tear Film Report. Ocul Surf. 2017;15(3):366-403.
8. Belmonte C, Nichols JJ, Cox SM, et al. TFOS DEWS II pain and sensation report. Tear Film Report. Ocul Surf. 2017;15(3):404-437.
9. Gomes JAP, Azar DT, Baudouin C, et al. TFOS DEWS II iatrogenic report. Ocul Surf. 2017;15(3):511-538.
10. Wolffsohn JS, Arita R, Chalmers R, et al. TFOS DEWS II Diagnostic Methodology report. Ocul Surf. 2017;15(3):539-574.
11. Jones L, Downie LE, Korb D, et al. TFOS DEWS II Management and Therapy Report. Ocul Surf. 2017;15(3):575-628.