

**Univerzita Karlova v Praze
Lékařská fakulta v Hradci Králové**

DISERTAČNÍ PRÁCE

MUDr. Jan Němčanský

2015

**Univerzita Karlova v Praze
Lékařská fakulta v Hradci Králové**

Doktorský studijní program
Oční lékařství

**Přínos laserové fotokoagulace sítnice systémem PASCAL
Benefits of retina laser photocoagulation using PASCAL system**

MUDr. Jan Němčanský

Školitel: Doc. MUDr. Jan Studnička, Ph.D.

Hradec Králové,

2015

Obhajoba dne:.....

(doplní studijní odd.)

Prohlášení autora

Prohlášení:

Prohlašuji tímto, že jsem doktorskou disertační práci zpracoval/a samostatně a že jsem uvedl/a všechny použité informační zdroje. Zároveň dávám souhlas k tomu, aby tato práce byla uložena v Lékařské knihovně Lékařské fakulty UK v Hradci Králové a zde užívána ke studijním účelům za předpokladu, že každý, kdo tuto práci použije pro svou publikační nebo přednáškovou činnost, se zavazuje, že bude tento zdroj informací řádně citovat.

Souhlasím se zpřístupněním elektronické verze mé práce v informačním systému Univerzity Karlovy v Praze.

Hradec Králové, 1. 9. 2015

Poděkování:

Děkuji přednostovi Katedry oftalmologie Univerzity Karlovy v Praze, Lékařské fakulty v Hradci Králové Prof. MUDr. Pavlu Rozsivalovi, CSc., FEBO. za možnost absolvovat doktorské studium v oboru oftalmologie.

Děkuji Doc. MUDr. Janu Studničkovi, Ph.D. za vedení a veškerou podporu v průběhu doktorského studia a při přípravě disertační práce.

Děkuji Prof. MUDr. Haně Langrové, Ph.D. za vedení a veškerou podporu v průběhu doktorského studia.

Děkuji přednostovi Oční kliniky Fakultní nemocnice Ostrava MUDr. Petru Maškovi, CSc., FEBO. za vedení a veškerou podporu v průběhu doktorského studia.

Děkuji Doc. Ing. Daně Šalounové, CSc. Vysoké školy báňské – Technické univerzity v Ostravě za veškerou pomoc se zpracováním a analýzou dat.

V Hradci Králové 1. 9. 2015.

Jan Němčanský

Obsah:

1. Úvod do problematiky	8
1.2. Historie laserů v oftalmologii	9
1.3. Lasery a onemocnění sítnice	13
1.3.1 Laserová fotokoagulace sítnice u diabetické retinopatie	14
1.3.2 Laserové ošetření sítnice u dalších cévních onemocnění sítnice	16
1.3.3 Laserová fotokoagulace u dalších onemocnění sítnice	17
1.3.4 Technické inovace laserů ve 21. století - současnost laserové fotokoagulace	17
2. Cíle práce	21
3. Pacienti a metodika	22
3. 1. Výběr pacientů a výběrová kritéria	22
3. 2. Metodika	23
3.2.1. Vstupní vyšetření	25
3.2.2. Provádění laserové fotokoagulace diabetického makulárního edému	25
3.2.3. Provádění panretinální laserové fotokoagulace sítnice s využitím inovací - PRP typ 1	26
3.2.4. Provádění laserové fotokoagulace sítnice konvenčně (bez využití inovací) - PRP typ 4	27
3.2.5. Následná vyšetření	27
4. Hodnocení souborů A, B a C	29
5. Analýza dat	31
6. Výsledky	32
6.1. Soubor A	32
6.1.1. Nejlepší korigovaná zraková ostrost	33
6.1.2. Centrální tloušťka sítnice	35
6.1.3. Subjektivní hodnocení bolestivosti	36
6.1.4. Časy ošetření	37
6.1.5. Efektivita ošetření	38

6.1.6 Komplikace	40
6.2. Soubor B	40
6.2.1. Nejlepší korigovaná zraková ostrost	40
6.2.2. Centrální tloušťka sítnice	42
6.2.3. Efektivita ošetření a komplikace	43
6.3. Soubor C	44
6.3.1. Nejlepší korigovaná zraková ostrost	44
6.3.2. Centrální tloušťka sítnice	45
6.3.3. Efektivita ošetření a komplikace	46
7. Diskuse	48
8. Závěry	63
8.1. Nejlepší korigovaná zraková ostrost	63
8.2. Centrální tloušťka sítnice	63
8.3. Efektivita ošetření a komplikace	64
8.4. Bolestivost	64
8.5. Časová náročnost ošetření	65
9. Použitá literatura	66
10. Obrazová příloha	81

Seznam použitých zkratk

2RT – Retina Regeneration Therapy, tj. sítnicová regenerační terapie

Anti-VEGF – anti-vascular endothelial growth factor, tj. protilátka proti vaskulárnímu endotelovému růstovému faktoru

BM – biomikroskopie fundu

BRVO – Branch Retinal Vein Occlusion, tj. okluze větve centrální sítnicové žíly

CO₂ – oxid uhličitý

CRT - central retinal thickness, tj. centrální tloušťka sítnice

CRVO – Central Retinal Vein Occlusion, tj. okluze kmene centrální sítnicové žíly

DRS - Diabetic Retinopathy Study

ETDRS - Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

FA – fluorescenční angiografie

KSME – klinicky signifikantní makulární edém

LASER - Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation, tj. zesílení světla stimulo-
vanou emisí záření

LASIK - Laser-assisted in situ keratomileusis

MASER – Microwave Amplification by Stimulated Emission of Radiation, tj. zesílení mikro-
vlnného záření stimulovanou emisí záření

MM – makulární mřížka

Nd:YAG – neodymovými ionty dopovaný yttrium aluminium granát

NPDR – neproliferativní diabetická retinopatie

PASCAL – Pattern Scanning Laser, tj. laser vytvářející vzory pomocí skenování

PDR – proliferativní diabetická retinopatie

PPV – pars plana vitrektomie

PRP – panretinální fotokoagulace sítnice

RPE – retinální pigmentový epitel

RVO - retinální venozní okluze

SRT – Selective Retina Therapy

TTT - transpupilární termoterapie

VEGF – vascular endothelial growth factor, tj. vaskulární endotelový růstový faktor

VMTS - vitreomakulární trakční syndrom

VPMD – věkem podmíněná makulární degenerace

1. Úvod do problematiky

Fotokoagulace sítnice laserem patří mezi tradiční léčebné techniky, které se používají v oftalmologii od poloviny 20. století. Je výrazně spojena s objevem a následným rozvojem LASERu (z anglického Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation - zesílení světla stimulovanou emisí záření). Mezi základní vlastnosti laseru patří úzké vlnové spektrum - paprsek je monochromatický - a koherence. Tyto vlastnosti umožňují soustředit na malé ploše velké množství energie. Vlastním mechanismem účinku laseru při fotokoagulaci je absorpce světelné energie, přeměna na teplo v pigmentovém epitelu sítnice a v zevních vrstvách sítnice a tepelná destrukce tkáně. Absorpce probíhá především ve tkáních bohatých na pigmenty melanin, xantofyl nebo hemoglobin. Po objevu laseru došlo záhy k jeho rozšíření mezi mnohé lékařské obory. Jedním z nejdůležitějších oborů, kde lasery našly své uplatnění, bylo oční lékařství. Mezi první aplikace, jež využívaly laserové systémy v oftalmologii, můžeme zařadit ošetření sítnice u diabetické retinopatie (L'Esperance, 1968).

Dnes využíváme širokou paletu laserových systémů jednak v diagnostice, ale také v terapii onemocnění předního i zadního segmentu oka. Při fotokoagulaci sítnice je cílem dosažení destrukce tkáně, což má význam u řady cévních onemocnění sítnice - diabetické retinopatie (DR), diabetického makulárního edému (DME), okluze kmene nebo větve centrální retinální žíly (CRVO, BRVO), očního ischemického syndromu, neovaskulárního glaukomu a dalších. Uplatňuje se zde zejména účinek destrukce ischemické tkáně a omezení produkce vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF) (Zweng a Little, 1977; ETDRS Research Group, 1987a; ETDRS Research Group, 1987b). Své uplatnění však fotokoagulace sítnice nachází také při laserové baráži (vznikem pevných chorioretinálních adhezí, které brání odchlípení sítnice), při přímé destrukci patologické tkáně - destrukce choroidální neovaskulární membrány, patologických neovaskularizací nezralé sítnice u retinopatie nedonošených, při vzniku komplikací u infekčních onemocnění jako akutní retinální nekroza, u některých vzácných onemocnění jako Coatsova nebo Ealesova choroba, ale také při destrukci nádorových onemocnění např. hemangiomu (Gass 1971; Gass a Oyakawa, 1982; Han a kol., 1987; Chopdar, 1978; L'Esperance, 1971; McGrand, 1970; Patz a kol., 1971; Zweng a kol., 1968).

Po několik posledních desetiletí byla laserová fotokoagulace sítnice prováděna pomocí laserů, které produkovaly jednotlivé laserové impulzy o trvání 0,1 s – 4 s. Tyto byly aplikovány pod zrakovou kontrolou chirurga na sítnici, kde docházelo k tepelné destrukci sítnice provázené viditelným zašednutím až zbělením jednotlivé laserové stopy.

Za nejčastější aplikace laserové fotokoagulace sítnice v minulosti i dnes můžeme považovat právě ošetření u cévních onemocnění sítnice - diabetické retinopatie. Za standardní techniku provádění laserové fotokoagulace sítnice je dodnes považován protokol ze studií Diabetic Retinopathy Study (DRS) a Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS). Tento protokol vycházel z technických předpokladů dostupných laserových systémů a jeho efektivita byla podpořena léčebnými výsledky a zejména výše uvedenými randomizovanými studiemi (DRS Research Group, 1976, 1978; ETDRS Research Group, 1987a, 1987b). Modifikace tohoto protokolu pak byly použity při ošetření jiných onemocnění sítnice.

V minulém desetiletí byly do průmyslu a medicíny uvolněny nové technologie, které vedly k vyvinutí nové generace laserových systémů. Tyto jsou schopny produkovat jednotlivé laserové impulzy v řádově kratších časech (0,01 s a kratších). Zároveň jsou tyto impulzy zaměřeny v rychlém sledu za sebou v tzv. vzorech. Tyto inovace umožňují změnit standardní léčebné protokoly. Nejsou však dostupná spolehlivá data o krátkodobé i dlouhodobé efektivitě takto provedených ošetření a zejména o bezpečnosti těchto ošetření.

1. 2. Historie laserů v oftalmologii

Vliv poškození světla na vidění je znám už od starověku a byl popsán i ve středověku (Plato, 2006). Prvním, kdo využití poškození světelného účinku k léčebnému využití v oftalmologii popsal, byl Meyer-Schwickerath (1960), který zaměřoval sluneční paprsky na střeše své laboratoře u pacientů s choroidálním melanomem. I ten už zaznamenal dřívější experimenty vlivu slunečního záření na poškození sítnice z 19. století, avšak tyto techniky nenašly širšího využití (Czerny, 1867).

V 50. letech minulého století se začaly používat karbonové a později xenonové výbojky. Tyto byly také komerčně dostupné, ale problémem byl vysoký výkon a nemožnost správného dávkování. Využití našly zejména v ošetření trhlin sítnice a tumorů. Zásadním průlomem v terapii sítnicových chorob pak bylo objevení a sestrojení laseru. Teoretické základy položil již Albert Einstein (1917) v koncepci stimulované emise záření. Předchůdcem laseru byl MASER (z anglického Microwave Amplification by Stimulated Emission of Radiation) využívající principu amplifikace mikrovlnného záření, sestrojený v roce 1953 téměř současně dvěma týmy (Townes v Bell Laboratories a Rusové Basov s Prochorovem) (Basov a Prochorov, 1954; Gordon a kol., 1954). Termín LASER byl poprvé použit Gouldem v roce 1959, na vývoji laseru pracovalo v té době několik týmů nezávisle na sobě. První funkční laser poprvé předvedl Maiman (Hughes Aircraft Laboratories) v roce 1960, jednalo se o rubínový laser

(Maiman 1960). V roce 1964 obdrželi Townes, Basov a Prochorov Nobelovu cenu za fyziku za zásadní výzkum v oboru kvantové elektroniky, což vedlo ke konstrukci oscilátorů a amplifikátorů založených na maser-laserovém principu.

Princip laseru spočívá ve vytvoření optické kavity (většinou soustavy se dvěma zrcadly), ve které se nachází aktivní médium. Aktivní médium bývá plyn (argon, krypton, CO₂), pevná látka (rubínový krystal, Nd:YAG, titan-safír), speciální barviva. Zdroj energie (např. výbojka) poté dodává energii, která prochází médiem a vybudí elektrony média ze základní energetické hladiny na vyšší energetickou hladinu - dochází k tzv. excitaci. Excitované elektrony poté sestupují opět na nižší hladinu, přitom emitují další energii (fotony). Tyto díky umístění v optické kavitě se dvěma zrcadly reagují s dalšími elektrony atomů aktivního média a dochází k exponenciální reakci - ke stimulované emisi fotonů. Fotony mají stejnou frekvenci, úzké rozpětí vlnové délky, stejnou fázi a vycházejí otvorem v jednom zrcadle ze systému ven. Tvoří potom koherentní monochromatický velmi dobře kolimovaný světelný paprsek, který má jedinečné charakteristiky. Vlastnosti a přednosti laserového paprsku byly velmi záhy rozpoznány a laser našel své uplatnění v rozličných oblastech průmyslu i medicíny.

V oftalmologii byl použit poprvé rubínový laser v roce 1961, a to k fotokoagulaci duhovky a také k fotokoagulaci sítnice (Zaret, 1961). Měl lepší vlastnosti než xenonová výbojka - na rozdíl od kontinuálních pulzů bylo možno energii doručit v impulzech, které mohly být kalibrovány a měněny k dosažení kýženého efektu tepelného poškození tkáně. Přesto byly počáteční přístroje omezeny nestabilitou technických parametrů charakterizujících paprsek – energií, časem impulsu, stabilitou výkonu, zacílením paprsku apod. Rubínový laser má vlnovou délku 694 nm, je špatně absorbován krví a vaskulární léze nemohou být efektivně ošetřeny.

V roce 1964 byl sestrojen argonový laser, který produkoval světelný paprsek o vlnové délce 488 nm (modré světlo) a 514 nm (zelené světlo) (Bridges, 1964). Tyto vlnové délky mají velkou výhodu v dobré absorpci v pigmentech melaninu a hemoglobinu. V roce 1969 byly s argonovým laserem prováděny a publikovány první větší klinické studie s rozličnými systémy - včetně hodnocení biomikroskopie (L'Esperance, 1968; L'Esperance, 1969). Výsledky ukázaly efektivitu při ošetření vaskulárních lézí. Dalším pokrokem bylo spojení laseru se štěrbinovou lampou a 7zrcadlovým ramenem, což umožnilo lépe zaměřit paprsek, zvolit velikost stopy, lokalizovat a kalibrovat vhodný výkon a čas expozice (Little a kol., 1970). To umožnilo rozšířit spektrum onemocnění vhodných pro laserové ošetření o léze makuly, drobné mikrovaskulární léze apod. Tento typ laseru byl předchůdcem laserových systémů, které pozitivně ovlivňovaly léčebnou péči u onemocnění sítnice na řadu následujících desetiletí.

Došlo k širokému rozšíření laserů v oftalmologii a tato technologie se na dlouhou dobu stala zlatým standardem v ošetření řady sítnicových afekcí. Jistě k tomu přispěla i komercializace a výroba laserových systémů firmy Coherent, Inc. V ČR již byl v roce 1965 publikován článek o použití laseru sestrojeného v tehdejší Ústavu radiotechniky a elektroniky Československé akademie věd v Praze v oftalmologii na preparátu ze tkání lidského oka a dále králičích očí (Blabla a kol., 1965).

V počátcích zavádění laserové technologie v oftalmologii lasery sloužily k ošetření diabetické retinopatie. Později našly uplatnění v léčbě diabetického makulárního edému a lézí makuly např. u věkem podmíněné makulární degenerace. Mezi další aplikace, kde se prosadily, patřilo ošetření trhlin sítnice a profylaktické ošetření u pacientů s vysokým rizikem odchlípení sítnice. K další popularizaci laserů přispěl i vývoj indirektního binokulárního laserového oftalmoskopu. Své místo mezi léčebnými postupy má také použití laserových sond (exosond i endosond) používaných v sítnicové chirurgii, např. při pars plana vitrektomii a při zevních operacích sítnice (cerkláž, bukláž) (Peyman a kol., 1981).

S rozvojem laserových systémů spojených se šterbinovou lampou se v 70. letech rozšířilo použití laserů v jiných podoborech oftalmologie. Argonová laserová trabekuloplastika byla popsána v roce 1973 (Beckman, 1973). Následovala laserová iridotomie v léčbě primárního glaukomu otevřeného úhlu (Teichmann a kol., 1976; Wise a Witter, 1979). V roce 1995 byla představena selektivní laserová trabekuloplastika (SLT) (Latina a Park, 1995; Latina a kol., 1998). Z posledních inovací byl použit k ošetření trabekula také laserový systém produkcující pulzy ve vzorech (Turati a kol., 2010).

Mezi nejčastěji prováděné operace na světě i v ČR patří operace katarakty. Každoročně se v ČR provede cca 90000 operací šedého zákalu (Mašek a kol., 2015). Tyto počty neunikly pozornosti oftalmologů používajících lasery a jednou z prvních aplikací, kde našly lasery své uplatnění, byla laserová discize zadního pouzdra u sekundární katarakty. Krasnov (1974) představil nanosekundový laser s nelineární interakcí s tkání - tzv. multifotonovou ionizací neboli dielektrickým rozpadem. Jedná se o jev, kdy je laserový paprsek o velmi vysoké intenzitě a krátkém pulzu zaostřen na malý prostor. Při těchto impulzech mohou fotony ionizovat i transparentní materiály tak, že je vytvořen plazmový výboj. Ten vede k rapidnímu vzrůstu teploty v daném ohnisku a rychlému odpaření lokálního objemu, dochází k tvorbě šokové vlny, kavity a disekci tkání. V roce 1979 byl tento laser poprvé použit k ošetření opacifikací zadního pouzdra u sekundární katarakty (Aron Rosa a kol., 1980). S dalším rozvojem laserových technologií a snížení časů jednotlivých impulzů (nano, piko, femtosekundové lasery) je možné precizněji, šetrněji a dokonaleji zaostřit laserový paprsek, snížit prahovou energii a

dosáhnout jemnějších změn na čočce. Ve stadiu experimentů jsou nyní aplikace k ovlivnění akomodace laserovým zásahem na krystalické čočce (Lubatschowski a kol., 2009). Naopak veliký rozmach nastal v oblasti kataraktové chirurgie - femtosekundové lasery umožňují naplánovat a přesně provést multiplanární rohovkový řez, limbální relaxační incize, cirkulární kurvilineární kapsulorexi a také segmentaci zkalené nitrooční čočky (Palanker a kol., 2010).

Další oblastí oftalmologie, kde lasery našly významné uplatnění, je refrakční chirurgie. Vychází z předpokladu, že refrakci oka je možno velmi dobře ovlivnit remodelací rohovky. Předchůdci prvních laserů využitelných v rohovkové chirurgii byly excimerové lasery Basova a kol. (1970), který sestrojil xenonový excimerový laser (nejprve kondenzát Xe, poté v jeho plynném stavu). Moderní refrakční chirurgie se pak datuje od 80. let minulého století a je úzce spjata s rozvojem excimerového argon-fluoridového laseru o vlnové délce 193 nm. Srinivasan, Wynne a S. E. Blum objevili, že tento typ laseru umožňuje velice přesnou ablací tkání s nulovým kolaterálním poškozením tkání. Po počátečním odmítnutí jejich prioritní práce byly výsledky publikovány (Srinivasan, 1983; Srinivasan a kol., 1983). Později byl tento systém použit k ablací a remodelaci rohovkové tkáně kadaverozních zvířecích očí, později také v klinických zkouškách.

V roce 1986 Seiler použil excimerový laser k remodelaci rohovky, první fotorefraktivní keratektomie byla provedena o rok později (Seiler a Wollensack, 1991). Pallikaris (1991) zavedl termín LASIK (Laser-assisted in situ keratomileusis), kterým pojmenoval dnes nejrozšířenější refrakční laserovou operaci. Dalším revolučním krokem byl rozvoj femtosekundových laserů, které nejprve začaly nahrazovat mikrokeratomy při tvorbě rohovkové lamely (Juhász a kol., 1995). Femtosekundové lasery také umožňují provádění rohovkových incizí bez tvorby lamely, a dokonce tvorbu intrastromálních incizí využívaných k remodelaci rohovky (Ertan a kol., 2006; Rabinowitz a kol., 2006; Sletten 1999). Uvedené systémy jsou velmi dobře použitelné také v rohovkové nerefakční chirurgii, např. při ošetření rohovkových lézí (rekurentních erozí) nebo při transplantaci rohovky (zejména transplantacích jednotlivých vrstev rohovky) (Farid a kol., 2007; Por a kol., 2008; Price a Price, 2008; Steinert a kol., 2007).

Užití femtosekundových laserů však dnes v oftalmologii není omezeno pouze na rohovkovou chirurgii, ale prosadilo se také v nitrooční kataraktové chirurgii. Nástup femtosekundových laserů do této oblasti oftalmochirurgie má potenciál způsobit podobnou revoluci, jakou bylo v minulosti zavedení fakoemulzifikace a implantace nitroočních čoček. Současné přístroje při tzv. femtosekundovým laserem asistované kataraktové chirurgii (FLACS z anglického femtosecond laser-assisted cataract surgery) se uplatňují při femtolaserem tvořené

kapsulorexi, fragmentaci čočky, rohovkových incizích a arkuátních incizích (Friedman a kol., 2011; Nagy, 2014; Palanker a kol., 2010; Roberts a kol., 2014).

1. 3. Lasery a onemocnění sítnice

Jednou z prvních disciplín oftalmologie a medicíny obecně, kde se laserová fotokoagulace začala uplatňovat, byla sítnicová onemocnění. Hlavním terapeutickým cílem bylo zpočátku ošetření neovaskularizací sítnice, brzy se však cílová oblast změnila a zejména u diabetické retinopatie se prokázalo, že ošetření retinálního pigmentového epitelu je bezpečnější a účinnější než přímá fotokoagulace novotvořených cév (Zweng a Little, 1977). Pro medicínu založenou na důkazech a laserovou fotokoagulaci sítnice položily základy studie Diabetic Retinopathy Study a posléze Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (DRS Research Group, 1976, 1978; ETDRS Research Group, 1987a, 1987b). Tyto dvě velké prospektivní multicentrické randomizované studie prokázaly účinnost panretinální fotokoagulace sítnice laserem při velmi pokročilé neproliferativní diabetické retinopatii (NPDR) a při proliferativní diabetické retinopatii (PDR) a také účinnost tzv. mřížkové fotokoagulace sítnice při ošetření diabetického makulárního edému (DME). Zároveň institucionizovaly a stanovily tzv. „zlatý standard“ ošetření u daných onemocnění na řadu následujících desetiletí. Původně vodou chlazené argonové lasery sice často nahradily vzduchem chlazené a výrazně menší tzv. Nd:YAG (Neodymium doped - Yttrium Aluminium Garnet - krystal $\text{Nd:Y}_3\text{Al}_5\text{O}_{12}$) pevné lasery, ale samotná technika fotokoagulace sítnice použitá v těchto studiích se s malými modifikacemi uplatňuje na řadě pracovišť v ČR, Evropě i ve světě dodnes. Dosud používané systémy produkují nejčastěji pulzy o trvání 0,01 - 4 s a cílem jejich účinku je tepelná destrukce tkáně (často s poškozením jejího okolí). Toho se začalo po prvotních aplikacích u diabetické retinopatie využívat i u jiných chorob sítnice - věkem podmíněné makulární degenerace a dalších makulárních chorob v pozdních 60. a začátkem 70. let 20. století. Významnou prací, která prokázala účinnost fotokoagulace sítnice u extrafoveolárních neovaskulárních membrán, byla Macular Photocoagulation Study (MPS) (Macular Photocoagulation Study Group, 1984). Argonové a Nd:YAG lasery produkují paprsky, které jsou absorbovány zejména v melaninu retinálního pigmentového epitelu (RPE) a v cévnatce, což vede k tvorbě chorioretinálních adhezí a jizev. S tím souvisí další aplikace, kde se výrazně uplatnil vliv laserové fotokoagulace. Jednalo se o ošetření trhlin sítnice, včetně profylaktického ošetření u pacientů s rizikem odchlípení sítnice.

Vzhledem k tomu, že samotná laserová fotokoagulace je provázena výrazným kolaterálním poškozením tkání, dochází po ošetření k nechtěným efektům, jako jsou skotomy, zhoršení vidění za šera, zhoršení periferního vidění. Také proto bylo cílem vyhnout se permanentnímu poškození tkání a vyvinout systém se selektivním ošetřením RPE - tzv. selektivní retinální ošetření (SRT - selective retinal treatment). Tento koncept spočívá v aplikaci tzv. mikrosekundových pulzů, které jsou cíleny na vrstvu RPE, zatímco fotoreceptory a vnitřní vrstvy sítnice zůstávají ušetřeny (Roider a kol., 1992; Roider a kol., 1993). Hlavním mechanismem je při tomto typu ošetření vaporizace melanozomů, následuje proliferace a migrace RPE a obnova kontinuity vrstvy RPE. Tento typ ošetření - tzv. mikropulzní laser - našel své uplatnění v oblasti diabetické makulopatie a DME nebo centrální serózní chorioretinopatie.

Dalším možným terapeutickým přístupem je tzv. transpupilární termoterapie (TTT). Pro ni je charakteristické použití dlouhých expozičních (až 60s) a velké stopy (1,2 - 3mm) při použití infračerveného laseru o vlnové délce 810 nm. Původně nadějně výsledky u VPMD však dnes neobstojí ve srovnání s moderními léčebnými postupy s využitím tzv. anti-VEGF léků. TTT však zůstává léčebnou modalitou u choroidálních melanomů (Aarberg a kol., 2008; Parrozzani a kol., 2009; Shields a kol., 2002). Úspěchy v léčbě choroidálních melanomů byly zaznamenány také při použití fotodynamické terapie (Barbazetto a kol., 2003; Donaldson a kol., 2005).

1.3.1 Laserová fotokoagulace sítnice u diabetické retinopatie

Patofyziologickým mechanismem u diabetické retinopatie je porucha vnitřních a mezibuněčných regulací, porucha integrity cévní stěny, exsudace tekutiny extracelulárně, vznik otoku tkání. Dále vzniká vazookluzivní fenomén, při kterém je sítnice nedostatečně zásobena okysličenou krví, vzniká ischemie sítnice, startuje produkce růstových faktorů (např. VEGF), tvoří se neovaskularizace a následují komplikace. Mezi komplikace patří nitrooční krvácení, trakční odchlípení sítnice a neovaskulární glaukom (Kolář, 2013). Cílem fotokoagulační terapie laserem je tepelná destrukce RPE v ischemické sítnici, zvýšení tenze kyslíku, stabilizace zrakových funkcí a prevence vzniku komplikací. Zvýšení tenze kyslíku je dosaženo dvěma mechanismy - sníženou spotřebou (po destrukci fotokoagulované sítnice) a zvýšenou difuzí z cévnatky v oblastech jizev po fotokoagulaci. Zvýšení tenze kyslíku pak vede k regresi přítomných neovaskularizací a prevenci vzniku nových neovaskularizací. U DME jsou cílem fotokoagulace sítnice prosakující mikroaneuryzmata, ale také samotné oblasti exsudace.

Rozsah laserové fotokoagulace sítnice nutný k regresi neovaskularizací nelze vždy předvídat. Ani v zahraničí, ani v ČR nebyly zpočátku stanoveny jednoznačné protokoly k samotné technice fotokoagulace sítnice (John, 1981). K dosažení tohoto cíle byly vyvinuty a popsány techniky v již dříve zmíněných studiích DRS a ETDRS. Tzv. plná panretinální fotokoagulace sítnice (PRP), tak jak byla využita v DRS, spočívala v použití argonového zeleného nebo modrozeleného laseru nebo xenonové výbojky (Diabetic Retinopathy Study Research Group, 1981c). U argonového laseru byly parametry nastavení následující: aplikace 800 - 1600 stop o velikosti 500 μm , nebo 500 - 1000 stop o velikosti 1000 μm . Čas impulsu byl 0,1 s. Každá stopa by měla být separována od vedlejší stopy tloušťkou velikosti poloviny stopy. Rozsah ošetřené plochy byl ohraničen ampulemi vortexových vén nebo byl větší a často bylo ošetření provedeno během jednoho sezení. Fotokoagulována byla jednak sítnice (RPE), dále neovaskularizace disku (NVD) a neovaskularizace sítnice (NVE) - na povrchu sítnice i elevované. Zároveň bylo aplikováno fokální ošetření na mikroaneuryzmata nebo jiné léze, které zavdaly podezření na vznik makulárního edému. Pro snížení rizika poklesu vidění řada zkoušejících v uvedené studii prováděla PRP ošetření rozděleně do 2 a více sezení (oddělené na dny až týdny). Ve studii ETDRS byly techniky fotokoagulace sítnice dále rozpracovány a rozděleny na 4 typy: 1. panretinální fotokoagulace (scatter photocoagulation) - ošetření velkých ploch sítnice s variantou tzv. mírné panretinální (mild scatter) fotokoagulace, 2. lokální fotokoagulace, 3. fokální fotokoagulace, 4. mřížková fotokoagulace (ETDRS Research Group, 1987b). Protokol doporučuje aplikovat při plné panretinální fotokoagulaci sítnice celkově 1200 - 1600 bodů, s rozestupy o velikosti poloviny jedné stopy. Během jedné epizody by nemělo být aplikováno více než 900 bodů a iniciální laserové ošetření by mělo být provedeno během 5 týdnů. Tato opatření by měla snížit riziko vzniku nežádoucích účinků - serozní choroidální ablace, serozního odchlípení sítnice, uzávěru komorového úhlu, zhoršení makulárního edému a přechodné nebo trvalé ztráty zrakové ostrosti. U DME je doporučeno buď fokální přímé ošetření jednotlivých mikroaneuryzmat, nebo okrsků prosakování jednotlivými body, nebo provedení mřížkové fotokoagulace sítnice v oblasti ztlustění sítnice - makulárního edému tzv. neischemického typu. Dle výše uvedených studií je účinné provedení panretinální fotokoagulace sítnice u velmi pokročilé NPDR (DRS), u PDR (ETDRS) a u DME neischemického typu.

Specifické podmínky pak platí v případě současného výskytu DME a DR indikované k laserové fotokoagulaci, dále při výskytu DR v těhotenství, při DR a jiné oční komorbiditě (např. kataraktě) a některých dalších faktorech.

Následné laserové ošetření bylo doporučeno zahájit tehdy, pokud se vyskytly nové NV sítnice nebo pokud dosavadní NV neregradovaly po iniciálním ošetření nebo po počáteční regresi došlo k jejich reaktivaci. Hlavní indikací k následnému laserovému ošetření pak jsou známky rozvoje vysoce rizikové DR po iniciálním laserovém ošetření. Mezi tyto známky náleží změna neovaskularizací od poslední návštěvy, jejich vzhled, frekvence a rozsah hemoragií, stav odloučení sklivce, rozsah jizev po fotokoagulaci a rozsah trakčního odchlípení sítnice a jizevnatého bujení.

Následné laserové ošetření je možno provést jako tzv. lokální ošetření nebo/a zároveň jako následnou/doplňkovou panretinální fotokoagulaci sítnice (ETDRS Research Group, 1987a). Při tomto ošetření se stopy aplikují mezi staré jizvy do okrsků původně neošetřené tkáně. Tyto okrsky jsou patrné několik týdnů po iniciálním laserovém ošetření (Branch Vein Occlusion Study Group, 1986).

1.3.2 Laserové ošetření sítnice u dalších cévních onemocnění sítnice

Účinnost laserové fotokoagulace sítnice byla prokázána u okluzí kmene a větve centrální sítnicové žíly (Branch Vein Occlusion Study Group, 1986; Central Vein Occlusion Study Group, 1995). Dle doporučení se provádí buď mřížková fotokoagulace, nebo plná či kvadrantová panretinální fotokoagulace sítnice dle protokolů ETDRS. U okluzí kmene se provádí při vzniku neovaskularizací úhlu nebo duhovky v rozsahu alespoň 2 hodin. U větвовé okluze se panretinální kvadrantová fotokoagulace provádí při vzniku neovaskularizací duhovky nebo sítnice, mřížková fotokoagulace při makulárním edému, který nejeví známky ischemie, ale naopak prosakování na fluorescenční angiografii, s vizem 6/18 a lepším poté, co po 3 měsících observace nedojde ke zlepšení. U vybraných nemocných někteří autoři doporučují provádět tzv. arteriolární konstrikci (L'Esperance, 1975; Řehák, 1993).

Méně tradičním, ale účinným typem ošetření je vytvoření chorioretinální anastomozy - při tomto ošetření se aplikují 2 stopy o velikosti 50 μm , délka impulzu je 0,1 s a výkon 3 - 6 W. První stopa je cílena na Bruchovu membránu a druhá při jejím těsném okraji na okraj venozního kmene do vzdálenosti 2 PD od terče zrakového nervu, tak aby byla vytvořena komunikace mezi žilním řečištěm sítnice a cévnatky (Central Retinal Vein Bypass Study Group, 2010).

Různé varianty laserového ošetření sítnice se pak používají také u určitých typů retinopatie u srpkovité anemie, u direktní fotokoagulace makroaneuryzmat, k cílené destrukci vazoaktivních tumorů sítnice (hemangiomu), u očního ischemického syndromu a dalších onemoc-

nění, u makulárních teleangiektázií, u retinopatie nedonošených a dalších (Autrata a kol., 2002; Gass, 1971; Gass a kol., Laser ROP Study Group, 1994; 1982; Han a kol., 1987; Chopdar, 1978; John, 1980; Karel a kol., 1973; L'Esperance 1971; McGrand, 1970; Patz a kol., 1971; Skoumalová a Boguszaková, 1999; Zweng a kol., 1968).

1.3.3 Laserová fotokoagulace u dalších onemocnění sítnice

Laserová fotokoagulace se tradičně používá u dalších onemocnění sítnice k vytvoření pevných jizev a adhezí - vytvořením baráže u degenerativních ložisek a symptomatických trhlin sítnice izolovaně a/nebo v kombinaci s operací sítnice zevní cestou nebo u pars plana vitrektomie, případně profylakticky před odchlípením sítnice u retinoschízy (Boguszaková a Šíblová, 1984; John, 1978; Karel, 1980; Peyman a kol., 1981). Dále můžeme použít fotokoagulační účinek při destrukci tkání - některých typů lézí při VPMD u extrafoveolární klasické membrány nebo u centrální serózní chorioretinopatie (Leaver a Williams, 1979; Macular Photocoagulation Study Group 1982).

V těchto indikacích vychází dávkování jednotlivých stop z předchozích protokolů, je však individualizováno a je ovlivněno zejména zamýšleným účinkem: 1. ohraničením léze - vytvořením pevné chorioretinální adheze, většinou 2 - 3 řadami stop o velikosti 200 - 500 μm , 2. destrukcí léze - splývavými a překrývajícími se stopami o velikosti 100 - 300 μm většinou do zdravé tkáně.

1.3.4 Technické inovace laserů ve 21. století - současnost laserové fotokoagulace

Podprahový účinek

Jednou z cest, kterou se ubírá vývoj fotokoagulace sítnice, je tzv. podprahový účinek. Jedná se o vyslání impulzu na sítnici, který nezanechá viditelnou stopu. Efektivita tohoto typu laseru je založena na předpokladu, že na sítnici nedojde k poškození tkání, pouze jejich stimulaci, přestavbě a zachování maximálního terapeutického účinku při minimalizaci poškození okolních tkání (Laursen a kol., 2004; Luttrull a kol., 2005; Luttrull a kol., 2008; Pollack a kol., 1998).

Tyto tzv. podprahové stopy vytvářejí buď nanosekundové, nebo tzv. mikropulzní lasery. Ty produkují světelný paprsek v krátkých pulzech do jednoho místa. Jeden cyklus trvá okolo 0,1 – 0,3 s. Během tohoto cyklu je délka trvání impulzů 0,1 - 0,3 ms a interval mezi

nimi 1,7 – 1,9 ms. V intervalech mezi impulzy teplota ozářené tkáně klesá a v okolní tkáni se teplo hromadí jen omezeně. Použití mikropulsních laserů ukázalo u DME srovnatelný vliv na zrakovou ostrost jako konvenční argonový laser (Lavinsky a kol., 2011; Luttrull a Dorin, 2012). Jejich použití však nezůstalo osamoceno u DME, ale byly využity také při panretinální fotokoagulaci sítnice u PDR, kde se prokázalo, že tento systém také snižuje kolaterální poškození sítnice a cévnatky na minimum (Luttrull a kol., 2008). V současnosti je patrný trend prosazení systémů s krátkými časy impulzů na úkor mikropulsních laserů a probíhají studie zkoumající zejména jejich morfologické účinky také při panretinální fotokoagulaci sítnice nově dostupnými diagnostickými metodami (spektrální širokoúhlá optická koherentní tomografie s využitím fluorescenční angiografie a autofluorescence fundu) (Kernt a kol., 2011; Kozak a kol., 2011).

Zkrácení času impulzu

Moderní klinicky dostupné laserové systémy vysílají impulzy o trvání desítek mikrosekund až stovek nanosekund, tj. o 1 - 2 řády nižší než klasické fotokoagulatory. Přitom je využit vyšší výkon, ale tkáně jsou zatíženy celkově nižší energií. Tyto systémy zároveň disponují přesnějšími a dokonalejšími krystaly na zaměření samotného paprsku. Jednotlivé stopy jsou pak více homogenní. Histologické preparáty i pozorování na spektrálním OCT o vysoké rozlišovací schopnosti demonstrují, že změny tkání jsou soustředěny v zevních sítnicových vrstvách (RPE, zevní a vnitřní segmenty fotoreceptorů, vnější jádrová vrstva) se zachováním vnitřních sítnicových vrstev (Blumenkranz a kol., 2006; Jain a kol., 2008; Palanker a kol., 2011). Při prahové fotokoagulaci sítnice (tj. při viditelné laserové stopě), kdy chceme docílit účinku srovnatelného s klasickou fotokoagulací, se jeví jako optimální čas 20 ms. Při kratších časech existuje riziko ruptury RPE (Jain a kol., 2008).

Tzv. nanosekundové lasery ovlivňují přímo pouze RPE. Dostupné přístroje produkují pulzy o trvání řádově stovek a nejmodernější systémy až jednotek nanosekund. Účinek bývá srovnatelný s mikropulsními lasery, poškození okolních struktur sítnice je však zřetelnější. Nejnižší časy pulsů bývají až 3 ns a svým účinkem se dostávají za hranici klasické fotokoagulace sítnice. Mechanismem účinku je fotodisrupce na úrovni RPE, přičemž nedochází k poškození receptorů ani choroidey. Cílem je podprahový a biostimulační účinek, na molekulární úrovni spojený s uvolněním metaloproteináz a vedoucí k proliferačním a reparačním procesům v oblasti chorioretinálního kontaktu - Bruchovy membrány a obnovy jejích metabolických a transportních funkcí. Ve srovnání s konvenční fotokoagulací sítnice, která je spoje-

na s kompletní tepelnou destrukcí ošetřeného místa, by tyto techniky měly plně zachovat zrakové funkce. Od toho je také odvozen název 2RT (z anglického retina regeneration therapy) nebo také SRT (z anglického selective retina therapy). Účinek také někdy bývá připodobněn účinku selektivní laserové trabekuloplastiky (Brinkmann a kol., 2006; Brinkmann a Birngruber, 2007; Pelosini a kol., 2013; Roider a kol., 1992; Roider a kol., 1993; Treumer a kol., 2012; Wood a kol., 2013; Zhang a kol., 2012).

Použití vzorů a poloautomatizované lasery

Velmi významnou inovací je možnost vytvoření jednotlivých výbojů v určitých přednastavených vzorech pomocí mikroprocesorem řízeného skeneru. Vzory mají charakter oblouků, čtverců 1 x 1 až 5 x 5, kružnic, makulárních výsečí či celých kruhů. Jednotlivá nastavení a parametry (rozestupy mezi stopami, poloměry kružnic, tvary vzorů apod.) lze měnit okamžitě během ošetření. Celý systém funguje tak, že při jednoduchém sešlápnutí nožního pedálu jsou vyslány série pulzů, zároveň je pomocí elektromagnetického pole vychylováno zrcadlo, které postupně mění polohu paprsku. Systém je schopen vyprodukovat během desetin sekundy až desítky impulzů. Pro tyto vlastnosti je nazýván poloautomatický. Nutným předpokladem k plnému využití těchto zařízení je nízká doba aplikace jednotlivých impulzů (i při zachování intervalů mezi jednotlivými impulzy). Prvním komerčně dostupným laserem této třídy byl tzv. PASCAL (z anglického pattern scanning laser) (Blumenkranz a kol., 2006). Tato zařízení pak také většinou využívají výhod plynoucích z nízkých časů jednotlivých impulzů.

Plně automatizované laserové systémy

Kombinace terapeutických laserů se systémy sledování pohybů očí pacienta (eye-tracking) vedly již v 90. letech 20. století k vývoji plně automatizovaných systémů, které umožňovaly vyšetření pacienta, fotodokumentaci očního pozadí, naplánování terapie a provedení samotného ošetření pod dohledem sítnicového specialisty (Wright a kol., 2000). Prvotní prototypy se však původně neprosadily v běžném klinickém provozu z důvodu vysokých nákladů na jejich výrobu a provoz, ale po určité přestávce a v souvislosti s rozvojem výpočetní techniky a uvolněním dalších technologií se v posledních letech objevily nové systémy, které jsou plně integrované a vysoce sofistikované. Jsou vybaveny kvalitní optikou - většinou se jedná o fundus kameru (na rozdíl od štěrbínové lampy u klasických fotokoagulátorů), dále počítač, programové vybavení ke zpracování dat, databázový systém, modul eye-trackingu,

fluorescenční angiografii, autofluorescenci fundu, zobrazení infračerveným světlem a četné bezpečnostní prvky - tak, aby mohly fungovat jako plně automatizované systémy - podobně jako v refrakční rohovkové chirurgii. Mezi první komerčně dostupné systémy lze zařadit NAVILAS (z anglického navigated pattern laser) (Chalam a kol., 2012; Kernt a kol., 2011; Kernt a kol., 2013; Kozak a kol., 2011).

Multifunkční lasery

K technickým inovacím laserů je třeba dodat fakt, že přístroje posledních generací jsou vysoce sofistikované přístroje nabitě nejmodernějšími technologiemi. Jsou to plně integrované systémy, umožňující řadu diagnostických (fotografie, stereofotografie, fluorescenční a indocyaninová angiografie, autofluorescence fundu) a léčebných modalit (fotokoagulace sítnice + fotodisrupce zadního pouzdra + (selektivní) trabekuloplastika), mají pevnou konstrukci, ergonomické ovládání, bezbariérový přístup, spojení s počítačem. Potenciál dalšího rozvoje existuje v propojení s informačními databázovými systémy, bezdrátovým přenosem dat atd.

2. Cíle práce.

2.1 Zhodnotit funkční, anatomickou a klinickou efektivitu léčby laserovou fotokoagulací sítnice při použití laserového systému s využitím řádově nižších časů impulzů (20 ms/1 impulz) a s využitím vzorů samostatně a ve srovnání s konvenčním laserem u nemocných s diabetickým makulárním edémem a/nebo s diabetickou retinopatií.

2.2 Sledovat bezpečnost a snášenlivost provedení obou použitých laserových technik.

2.3 Porovnat časovou a finanční náročnost obou použitých laserových technik během jedné léčebné epizody i během celkového ošetření.

3. Pacienti a metodika.

3. 1. Výběr pacientů a výběrová kritéria

V období od 1. 6. 2008 - 30. 6. 2013 bylo vybráno 235 očí u 151 pacientů, kteří byli ošetřeni laserovou fotokoagulací sítnice ve FN Ostrava a splnili podmínky zařazení do souboru.

Podmínkou zařazení do souboru bylo:

- věk nad 18 let
- přítomnost klinicky signifikantního diabetického makulárního edému a/nebo diabetické retinopatie, HbA1c v době stanovení diagnózy méně než 10%
- v době stanovení diagnózy byla transparence optických médií takového charakteru, že umožňovala spolehlivé biomikroskopické vyšetření, provedení barevné fotografie fundu a fluoroangiografické vyšetření, provedení OCT vyšetření makuly, provedení laserové fotokoagulace sítnice
- od dne zahájení terapie uplynulo alespoň 12 měsíců sledování
- nemocní podepsali informovaný souhlas s danou intervencí
- ošetření bylo provedeno jedním lékařem – zkoušejícím

Vylučující kritéria:

- přítomnost ztlustění epiretinální membrány nebo vitreomakulárního trakčního syndromu (VMTS), nitrooční chirurgický zákrok 6 měsíců před zařazením do souboru, jiné oční onemocnění, které by dle rozhodnutí zkoušejícího mohlo ovlivnit zrakovou ostrost nebo CRT na OCT

Soubor byl dále rozdělen na 3 podskupiny (soubory) A, B a C dle následujících vstupních kritérií:

Podmínky zařazení do souboru A byly:

- přítomnost velmi pokročilé NPDR nebo PDR a zároveň klinicky signifikantního exsudativního DME prokázaného biomikroskopickým vyšetřením fundu, barevnou fotografií a fluorescenční angiografií
- výše uvedený oční nález byl přítomný zároveň na obou očích
- vstupní NKZO ve stupnici logMAR v rozsahu 0,00 – 1,00

- vstupní centrální tloušťka sítnice v zóně 1 mm více než 270 mikrometrů
- jednalo se o tzv. „naivní“ oči - před vstupním vyšetřením nebyly ošetřovány laserovou fotokoagulací sítnice ani anti-VEGF preparáty
- délka trvání DME do 12 měsíců

Podmínky zařazení do souboru B byly:

- přítomnost NPDR velmi pokročilé nebo PDR a zároveň nepřítomnost klinicky signifikantního exsudativního DME prokázaná biomikroskopickým vyšetřením fundu, barevnou fotografií fundu a fluorescenční angiografií
- vstupní NKZO ve stupnici logMAR v rozsahu 0,00 – 0,30
- vstupní centrální tloušťka sítnice v zóně 1 mm méně než 300 mikrometrů

Podmínky zařazení do souboru C byly:

- přítomnost exsudativního klinicky signifikantního diabetického makulárního edému prokázáno pomocí fluorescenční angiografie, fotografie fundu a biomikroskopického vyšetření fundu
- vstupní NKZO ve stupnici logMAR v rozsahu 0,00 – 1,00
- přítomnost mírné až pokročilé NPDR
- délka trvání DME do 24 měsíců

3. 2. Metodika

U všech nemocných v souboru A (oboustranné postižení - velmi pokročilá NPDR nebo PDR a zároveň DME) bylo provedeno laserové ošetření DME (fokální nebo makulární mřížka) a zároveň byla provedena panretinální laserová fotokoagulace sítnice v jednom sezení při délce trvání impulzů 20 ms a při použití vzorů na jednom oku (PRP typ 1) a při nastavení dle protokolu ETDRS na druhém oku (PRP typ 4) (American Academy of Ophthalmology Retina Panel, 2008; ETDRS Research Group, 1987). Přidělení pravého a levého oka k jednotlivému typu zvolené fotokoagulace sítnice bylo provedeno náhodně metodou nevyvážené mince. V jednotlivých časových intervalech byly sledovány a hodnoceny parametry, které jsou zobrazeny v tabulce č. 1.

Tab. 1 Hodnocené parametry a časové intervaly kontrol v souboru A (M – měsíc)

	0	4M	6M	12M	18M	24M	30M	36M	42M	48M
NKZO	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
OCT	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
FA	x									
Foto fundu	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Biomikroskopie	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Bolest	x									
Časy ošetření	x									

U všech nemocných v souboru B (pacienti s přítomností velmi pokročilé NPDR a PDR bez přítomnosti DME) byla provedena kompletní PRP v jednom nebo dvou sezeních při použití vzorů a časech impulzů 20 ms a v průběhu sledovací doby byly v jednotlivých intervalech pozorovány a hodnoceny parametry, které jsou zobrazeny v tabulce č. 2.

Tab. 2 Hodnocené parametry a časové intervaly kontrol v souboru B (M- měsíc)

	0	4M	6M	12M	18M	24M	30M	36M	42M	48M
NKZO	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
OCT	x	x	x	x						
FA	x									
Foto fundu	x	x	x	x		x		x		x
Biomikroskopie	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x

U všech nemocných v souboru C (pacienti s DME bez přítomnosti PDR) bylo provedeno fokální laserové ošetření, nebo makulární mřížka při časech impulzů 20 ms a použití vzorů. V průběhu sledovací doby byly v jednotlivých časových intervalech sledovány a hodnoceny parametry, které jsou zobrazeny v tabulce č. 3.

Tab. 3 Hodnocené parametry a časové intervaly kontrol v souboru C (M – měsíc)

	0	4M	6M	12M	18M	24M	30M	36M	42M	48M
NKZO	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
OCT	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
FA	x									
Foto fundu	x	x	x	x		x		x		x
Biomikroskopie	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x

3.2.1. Vstupní vyšetření

U všech pacientů byla odebrána anamnéza, stanoven vízus s nejlepší korekcí do dálky na optotypech Precision Vision with notation for testing at 4 meters – ETDRS chart 1,2,R + Illuminator Cabinet Mod. 2425E (Precision Vision, First Street, La Salle, IL, USA), výsledek byl převeden dle převodní tabulky na logaritmus minimálního úhlu rozlišení (logMAR), bylo provedeno vyšetření předního segmentu na štěrbinové lampě, včetně gonioskopie po znečitlivění rohovky kapkami oxybuprocaini hydrochloridum 0,4% a po užití metylcelulozy jako kontaktního media. Poté byl v arteficiální mydriáze po nakapání kapek tropicamidum 1% a phenylephrini hydrochloridum 10% do ošetřovaného oka vyšetřen přední segment a také fundus biomikroskopicky čočkou 90D Superfield NC[®] (Volk Optical, Inc., Ohio, USA), dále byla provedena fotografie zadního polu kamerou FF450 Plus IR, Carl Zeiss with Visupac Digital Imaging System (Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublin, California, USA), pokud byly zachyceny neovaskularizace, byla provedena jejich fotodokumentace, dále za použití této kamery byla dále provedena fluorescenční angiografie po podání fluorescitu 5% intravenózně. Zároveň bylo provedeno spektrální OCT makulární modul na OCT Spectralis (Heidelberg Engineering, Inc., Carlsbad, California, USA).

V souboru A byla navíc hodnocena vizuální analogová škála bolestivosti provedení ošetření, dále byla sledována délka samotného ošetření v minutách od usazení pacienta k laserovému přístroji po ukončení provádění fotokoagulace. Rovněž byl sledován čas, který nemocní strávili v ordinaci přítomností na vyšetření v minutách, a také celkový čas, který vyčerpali návštěvou lékaře v hodinách. Bylo zaznamenáno, zda jsou nemocní pracující a zda měli s sebou pracující doprovod. Tyto údaje byly vyhodnoceny ke zjištění socioekonomické zátěže spojené s provedením ošetření.

3.2.2. Provádění laserové fotokoagulace diabetického makulárního edému

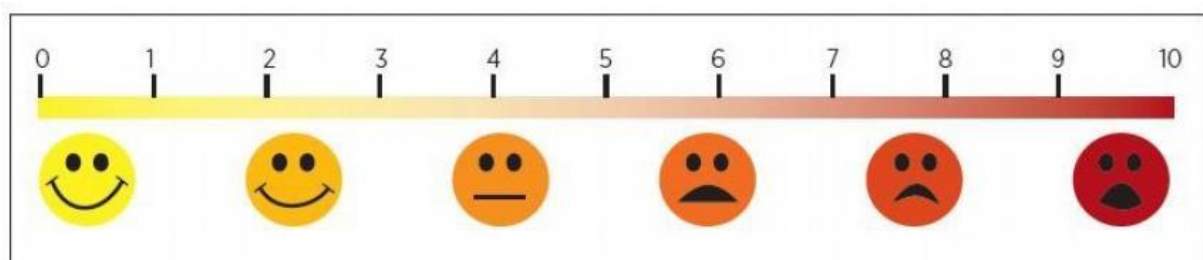
Tato byla provedena v souboru A a C v místním znečitlivění oxybuprocaini hydrochloridum 0,4% gtt, v arteficiální mydriáze dosažené kapkami tropicamidum 1% a phenylephrini hydrochloridum 10%, s využitím kontaktní čočky Ocular Mainster Standard Laser Lens (Ocular Instruments, Inc., Bellevue, WA, USA). Jako imerzní médium byla využita metylceluloza. Samotná fotokoagulace sítnice byla provedena pomocí laserového fotokoagulatoru Pascal Photocoagulator (Topcon Medical Laser Systems, Inc., Santa Clara, CA, USA). Nejprve byl vytitrován výkon potřebný k produkci jedné stopy, čas jednotlivého impulzu byl 20 ms v sou-

boru A a C u typu PRP 1, čas impulzu 0,1 s v souboru C typu PRP 4, velikost stopy 100 μm a postupně byl zvyšován výkon až k dosažení laserové stopy šedé barvy nebo k přímé fotokoagulaci prosakujících mikroaneuryzmat. Při fokálním ošetření makuly byla fotokoagulována jednotlivá mikroaneuryzmata nebo oblast klinicky signifikantního makulárního edému.

Při difuzním exsudativním edému byla provedena kompletní, nebo inkompletní makulární mřížka. Tehdy byla použita kvadrantová nebo semikvadrantová výseč kruhu a bylo provedeno ošetření plochy sítnice indikované k fotokoagulaci.

3.2.3. Provádění panretinální laserové fotokoagulace sítnice s využitím inovací - PRP typ 1

Toto ošetření jsme nazvali tzv. PRP typ 1. Bylo provedeno v souboru A a B. Laserová fotokoagulace sítnice byla provedena v místním znecitlivění oxybuprocaini hydrochloridum 0,4% gtt, v arteficiální mydriaze dosažené kapkami tropicamidum 1% a phenylephrini hydrochloridum 10%, s využitím kontaktní čočky Ocular Mainster PRP 165 Laser Lens (Ocular Instruments, Inc., Bellevue, WA, USA). Jako imerzní médium byla využita metylceluloza. Samotná fotokoagulace sítnice byla provedena pomocí laserového fotokoagulátoru Pascal Photocoagulator (Topcon Medical Laser Systems, Inc., Santa Clara, CA, USA). Nejprve byl vytitrován výkon potřebný k produkci jedné stopy, čas jednotlivého impulzu byl 20 ms (při ošetření makuly byl použit čas impulzu 100 ns), velikost stopy 400 μm a postupně byl zvyšován výkon až k dosažení laserové stopy šedé barvy. Poté byl vybrán vzor, při ošetření PRP zpravidla 3x3 - 5x5. Ošetření bylo započato pod dolní temporální arkádou, dále bylo provedeno ošetření dolní poloviny, poté temporální periferie a nakonec horní a nasální periferie. Toto ošetření bylo provedeno v jedné, nebo dvou epizodách/sezeních. U pacientů v souboru A byla změřena délka samotného ošetření v minutách od usazení pacienta k laserovému přístroji po ukončení provádění fotokoagulace, dále byl sledován čas s přesností na minuty od registrace pacienta na recepci do jeho odchodu, dotazem byl zjištěn čas v hodinách, který pacient využil na cestu k lékaři, ošetření a zpět. Ihned po provedení ošetření bylo na vizuální analogové škále bolesti zaznamenáno subjektivní hodnocení ošetření pacientem (obrázek č. 1).



Obr. 1 Vizuální analogová škála bolesti

3.2.4. Provádění laserové fotokoagulace sítnice konvenčně (bez využití inovací) - PRP typ 4

Toto ošetření jsme nazvali tzv. PRP typ 4 a bylo provedeno pouze v souboru A u druhého oka nemocného, jehož první oko bylo ošetřeno typem PRP 1. Laserové ošetření sítnice probíhalo dle standardizovaného protokolu ETDRS. Laserová fotokoagulace sítnice byla provedena v místním znecitlivění oxybuprocaini hydrochloridum 0,4% gtt, v arteficiální mydriaze dosažené kapkami tropicamidum 1% a phenylephrini hydrochloridum 10%, s využitím kontaktní čočky Ocular Mainster PRP 165 Laser Lens (Ocular Instruments, Inc., Bellevue, WA, USA). Jako imerzní médium byla využita metylceluloza. Samotná fotokoagulace sítnice byla provedena za pomoci laserového fotokoagulatoru Pascal Photocoagulator (Topcon Medical Laser Systems, Inc., Santa Clara, CA, USA). Nejprve byl vytitrován výkon potřebný k produkci jedné stopy, čas jednotlivého impulzu 0,2 s, velikost stopy 400 μ m a postupně byl zvyšován výkon až k dosažení laserové stopy šedé barvy. Pokud nebylo dosaženo šedého zbarvení sítnice do hodnoty výkonu 1000 mW, byl prodloužen čas o 0,1 s. Poté byly aplikovány jednotlivé stopy k dosažení ošetření plochy sítnice indikované k fotokoagulaci. Ošetření bylo započato pod dolní temporální arkádou, dále bylo provedeno ošetření temporálně od makuly, dolní temporální kvadrant, následně dolní nazální kvadrant, poté horní temporální kvadrant, horní nazální kvadrant a následně tzv. fill in ošetření. Toto ošetření bylo provedeno ve 4 samostatných epizodách vždy v týdenních intervalech.

Byla změřena délka samotného ošetření v minutách od usazení pacienta k laserovému přístroji po ukončení provádění fotokoagulace, dále byl sledován čas s přesností na minuty od registrace pacienta na recepci do jeho odchodu, dotazem byl zjištěn čas v hodinách, který pacient využil na cestu k lékaři, ošetření a zpět. Individuální časy zjištěné pro jednotlivé epizody pak byly sečteny a dále byly hodnoceny časy využití k provedení kompletního ošetření. Bezprostředně po provedení ošetření bylo na vizuální analogové škále bolesti zaznamenáno subjektivní hodnocení ošetření pacientem. Pro hodnocení bolestivosti byl spočítán aritmetický průměr ze všech 4 epizod.

3.2.5. Následná vyšetření

Následná vyšetření byla provedena 4 měsíce od vstupního vyšetření, dále 6 měsíců od vstupního vyšetření a poté v 6měsíčních intervalech až do 48 měsíců od vstupního vyšetření. Spektrum provedených vyšetření v jednotlivých souborech a intervalech je zobrazeno v ta-

bulkách 1 - 3. Fluorescenční angiografie ve všech souborech a OCT v souboru B po 1 roce sledování byly provedeny v následných vyšetřeních dle uvážení vyšetřujícího.

4. Hodnocení souborů A, B a C

Při následných kontrolách bylo prováděno hodnocení funkčního, anatomického a klinického efektu léčby, v souborech byla navíc analyzována četnost komplikací.

Ve všech souborech byla hodnocena NKZO a její změna proti vstupní návštěvě v jednotlivých intervalech. Cílem bylo prokázat stabilizaci zrakové ostrosti ve smyslu zlepšení nebo absence poklesu při následných kontrolách v porovnání se vstupní kontrolou. Dále byly vyhodnoceny podíly nemocných dle změny NKZO (zlepšení o více než 3 řádky, zlepšení v rozmezí 0,01 – 3 řádky, zhoršení v rozmezí 0 - 3 řádky a zhoršení o více než 3 řádky dle ETDRS optotypů).

Dále byl hodnocen vývoj centrální tloušťky sítnice na OCT. V souborech bylo cílem prokázat pokles nebo alespoň stabilizaci tloušťky sítnice proti vstupní návštěvě.

Klinický efekt byl vyhodnocen jako splnění účelu laserové fotokoagulace sítnice - stabilizace. Jako stabilizace (S) byl hodnocen ústup DME nebo jeho přetrvávání se stejnou CRT a stabilní nález v periférii sítnice či jeho zlepšení. Jako progresse (P) byl stav hodnocen tehdy, pokud došlo ke zhoršení DME se zvětšením CRT. Dále byl stav hodnocen jako progresse při přítomnosti nového sklivcového nebo preretinálního krvácení, při přítomnosti nových nebo progresi stávajících neovaskularizací, při rozvoji odchlípení sítnice nebo při absenci regrese stávajícího krvácení. Z této skupiny byla dále vyčleněna podskupina „selhání léčby“ (F), kdy ani další léčebný zásah nevedl ke stabilizaci onemocnění a stav nebylo možno dále léčebně ovlivnit. Dosažení účelu bylo hodnoceno u jednotlivého nemocného jako stabilizace (S) tehdy, pokud bylo dosaženo efektu zcela primoošetřením nebo po jednom doplnění/opakování laserového ošetření. Při progresi onemocnění byl proveden další léčebný zásah (vícenásobné zopakování/doplnění laserové fotokoagulace, pars plana vitrektomie nebo anti-VEGF léčba).

Klinický efekt byl také posuzován hodnocením komplikací v souborech (výskyt chorioidální ablace, ruptura Bruchovy membrány, vznik a/nebo progresse jiného závažného očního onemocnění ovlivňujícího výsledky vyšetření – např. katarakty, vitreomakulárního trakčního syndromu apod.).

U pacientů, u kterých došlo k progresi onemocnění a k další léčebné intervenci, bylo hodnocení ukončeno v termínu návštěvy předcházející další léčebné intervenci. Pokud vznikly komplikace závislé či nezávislé na základním onemocnění, bylo hodnocení ukončeno v termínu návštěvy předcházející vzniku komplikací. Cílem bylo posoudit podíl stabilizace provedené fotokoagulace a riziko komplikací.

V souboru A bylo vyhodnoceno trvání kompletního ošetření a celkové doby strávené u lékaře a čas nutný k ošetření včetně dopravy k lékaři a zpět. Tyto časy byly porovnány mezi skupinami ošetřenými klasicky a s pomocí inovací (u skupiny provádění fotokoagulace ve 4 sezeních byly jednotlivé časy při individuálních sezeních/epizodách sečteny a dále byl hodnocen celkový čas kompletního ošetření). Cílem bylo prokázání menší časové a socioekonomické náročnosti ošetření typu PRP 1. Dále byly porovnány výsledky hodnocení bolesti na vizuální škále bolesti. Cílem bylo prokázání nižší bolestivosti ošetření typem PRP 1.

V souboru A bylo navíc cílem prokázat noninferioritu ošetření typem PRP 1 proti ošetření typem PRP 4 ve všech sledovaných parametrech.

5. Analýza dat

Metodami deskriptivní statistiky jsme nejdříve provedli popis proměnných. Pro spojité proměnné (věk, NKZO, CRT, počet bodů, časy ošetření) a ordinální proměnnou (škála bolesti) byly určeny číselné charakteristiky (aritmetický průměr, medián, směrodatná odchylka) a zakreslen krabicový graf. Nominální proměnné (pohlaví, stabilizace biomikroskopického nálezu, typ ošetření apod.) byly popsány absolutními a relativními četnostmi. Dále byl u spojitých proměnných proveden Shapiro-Wilkův test normality.

Pro zjištění významnosti změn během sledovaného období u spojitých proměnných byla v závislosti na jejich normalitě použita analýza rozptylu pro opakovaná měření nebo Friedmanův test.

Pro porovnání změn NKZO a CRT, počtu bodů, bolesti a příslušných časů u jednotlivých metod v souboru A byl v závislosti na normalitě dat použit párový t-test nebo Wilcoxonův párový test. Celková změna NKZO byla pro jednotlivé metody rozdělena do kategorií zlepšení o více než 3 řádky, zlepšení v rozmezí 0,01 – 3 řádky, zhoršení v rozmezí 0 - 3 řádky a zhoršení o více než 3 řádky. Pomocí Chi-kvadrát testu nebo Fisherova exaktního testu bylo provedeno porovnání struktury četností těchto kategorií v rámci jednotlivých metod. Podobně byla porovnána struktura stabilizace biomikroskopického nálezu. S využitím obecného lineárního modelu bylo zkoumáno, zda je u jednotlivých metod odlišný časový vývoj sledovaných parametrů. Zvolená sledovací doba činila 12 měsíců pro soubor A a B a 18 měsíců pro soubor C. Pouze pro hodnocení stabilizace biomikroskopického nálezu byla zvolena sledovací doba delší, a to až 48 měsíců.

Všechny statistické testy byly provedeny jako oboustranné na hladině významnosti 0,05. Statistická analýza byla provedena pomocí softwaru IBM SPSS Statistics verze 22.

6. Výsledky

Obecné charakteristiky souborů jsou zobrazeny v tabulce č. 4.

Tab. 4 Obecné charakteristiky souborů A, B a C (N - počet očí; HbA1c - glykovaný hemoglobin; M – měsíc)

Parametry	Soubor A (n=60)	Soubor B (n=91)	Soubor C (n=84)
Věk (roky) – median (25, 75 percentil)	57 (45,65)	63 (53,69)	65 (57,70)
Muži	30 (50%)	45 (49,5%)	41 (48,8%)
Ženy	30 (50%)	46 (50,5%)	43 (51,2%)
DM 1	16 (26,6%)	22 (24,2%)	11 (13,1%)
DM 2	44 (73,3%)	69 (75,8%)	73 (86,9%)
NPDR	13 (21,6%)	19 (20,9%)	84 (100%)
PDR počínající	21 (35%)	46 (50,5%)	0 (0%)
PDR vysoce riziková	26 (43,3%)	26 (28,6%)	0 (0%)
DME	60 (100%)	0 (0%)	84 (100%)
fokální DME	9 (15%)	0 (0%)	14 (16,7%)
difuzní DME	21 (85%)	0 (0%)	70 (83,3%)
Délka trvání DM (roky)	16 (8,24)	18 (13,26)	18 (12,24)
HbA1c – median (25, 75 percentil)	8,5% (6,9 9,3)	8,2% (6,8 8,9)	8,4% (7,1 9,2)
Sledovací doba – median (rozmezí)	24 M (12, 48)	18 M (12,48)	24 M (18,48)

6.1. Soubor A

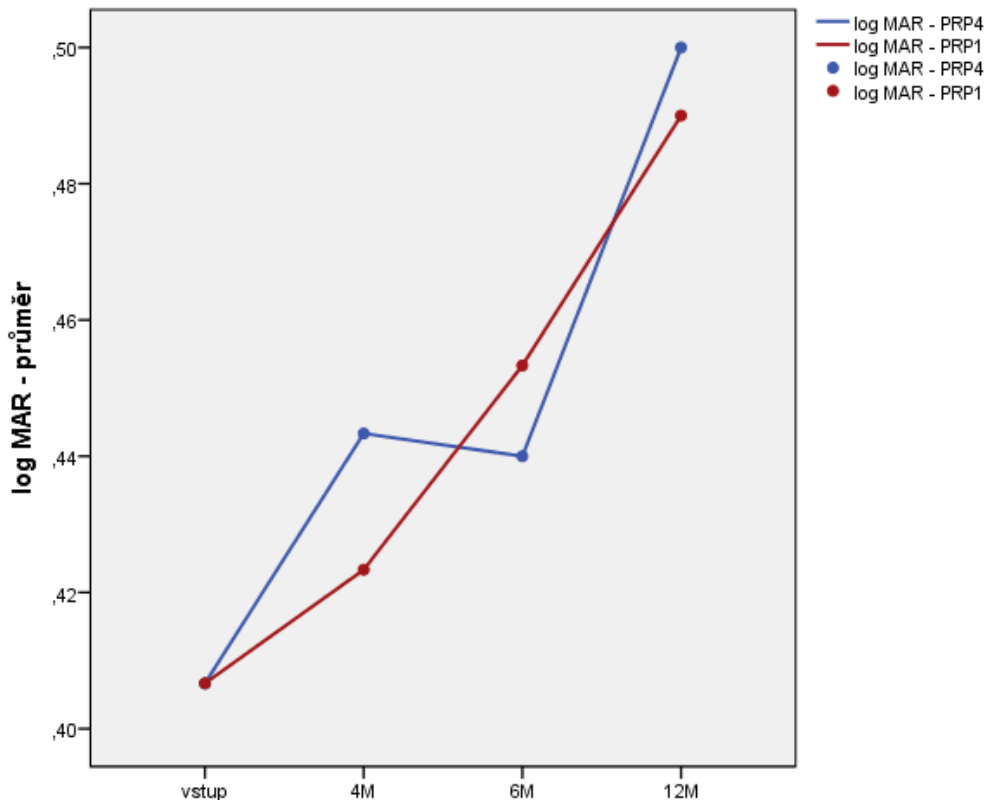
Distribuce diagnóz (NPDR, PDR) po provedení zkříženého testu je u obou skupin (PRP 1 i PRP 4) srovnatelná.

Výkon laserových stop použitý u jednotlivých očí u ošetření typu 1 byl 180 - 675 mW (průměr 473, medián 486, SD 128), počet stop při primoošetření PRP byl 1600 - 2800 (průměr 2113, medián 2089, SD 328). Výkon laserových stop použitý u jednotlivých očí u ošetření typu 4 byl 165 - 575 mW (průměr 295, medián 285, SD 96), počet stop při primoošetření PRP 4 byl 1400 - 2160 (průměr 1685, median 1683, SD 179). Počet stop byl významně vyšší

u PRP 1 ošetření než u PRP 4 ošetření, průměrný výkon byl významně vyšší u PRP 1 ošetření než u PRP 4 ošetření.

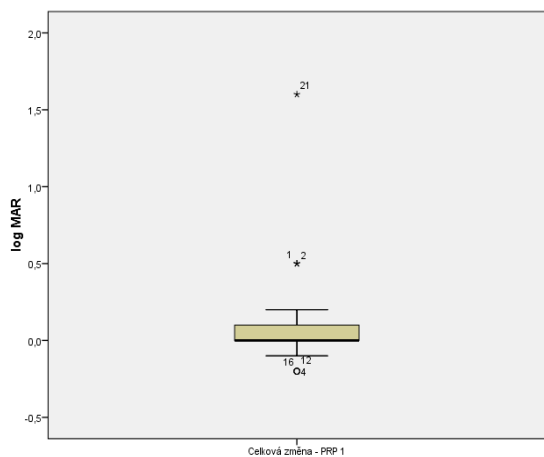
6.1.1 Nejlepší korigovaná zraková ostrost

Vývoj průměrné NKZO v obou skupinách je zobrazen na obrázku č. 2.

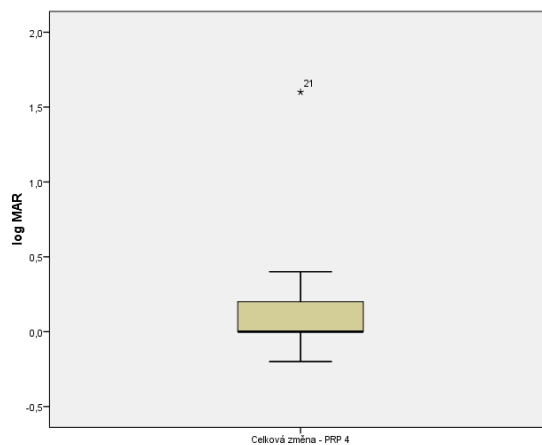


Obr. 2 Vývoj průměrné NKZO ve skupině PRP 1 a PRP 4 (M – měsíc)

Celková průměrná změna NKZO ve 12. měsíci sledování ve srovnání se vstupní návštěvou pak byla ve skupině PRP 1 pokles o 0,08 logMAR, u PRP 4 pokles o 0,09 logMAR. Distribuce hodnot celkové změny v obou skupinách je znázorněna graficky na obrázku č. 3 a 4.



Obr. 3 Změna NKZO ve 12. měsíci u skupiny PRP 1



Obr. 4 Změna NKZO ve 12. měsíci u skupiny PRP 4

Neparametrické testy prokázaly, že změna NKZO vzhledem ke vstupní NKZO po provedené intervenci ve všech intervalech během prvního roku sledování a také celková změna NKZO je v obou skupinách statisticky nevýznamná a srovnatelná.

Charakteristiky očí ošetřených oběma typy ošetření (PRP 1 a PRP 4) vykazovaly srovnatelné hodnoty, rozdíl a jeho absolutní hodnoty byl mezi oběma skupinami vždy menší než 0,1 logMAR (tj. méně než 1 řádek ETDRS optotypů). Toto bylo patrné nejen v oblasti mediánů, ale také v oblasti odlehlých hodnot.

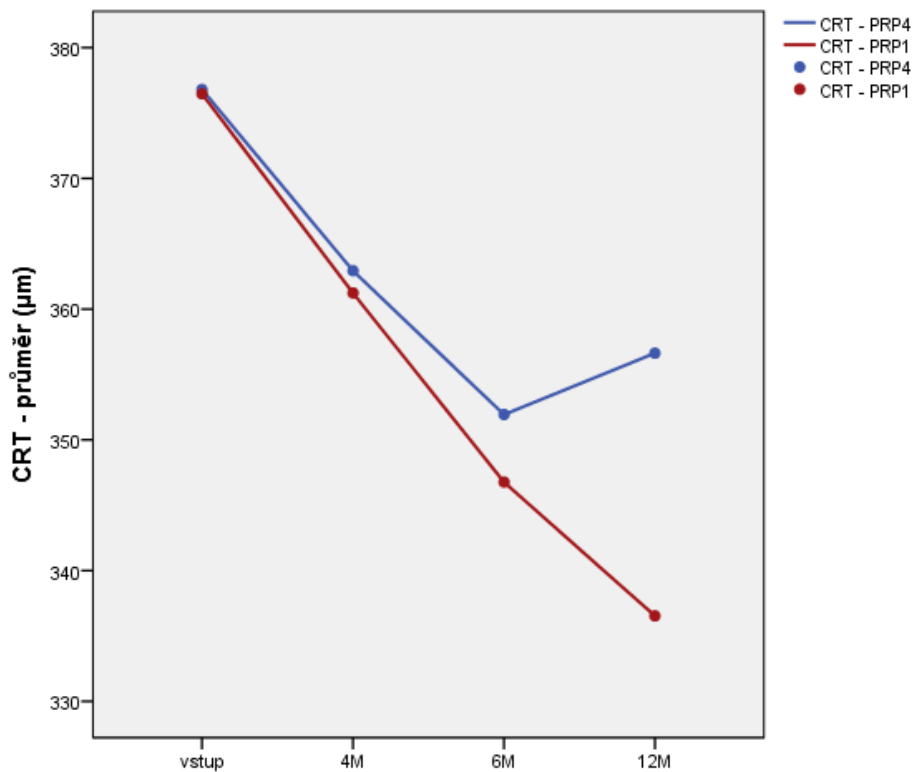
Tabulka č. 5 zobrazuje nezávislé hodnocení distribuce nemocných se zlepšením v rozmezí 0,01 – 3 řádky, zhoršením v rozmezí 0 - 3 řádky a zhoršením o více než 3 řádky. Zlepšení o více než 3 řádky nenastalo u žádného nemocného. Distribuce absolutní i procentuální mezi oběma skupinami jsou srovnatelné. Toto bylo prokázáno také dalšími testy hodnotícími obě sledované skupiny jako nezávislé proměnné.

Tab. 5 Distribuce NKZO v jednotlivých kategoriích mezi skupinami PRP 1 a 4

		Zlepšení o o 0,01 – 3 řádky	Zhoršení o 0 – 3 řádky	Zhoršení o více než 3 řádky	Celkem
Metoda PRP1	Počet	7	20	3	30
	(procentuální podíl)	23,3%	66,7%	10,0%	100,0%
PRP4	Počet	6	20	4	30
	(procentuální podíl)	20,0%	66,7%	13,3%	100,0%
Celkem	Počet	13	40	7	60
	(procentuální podíl)	21,7%	66,7%	11,6%	100,0%

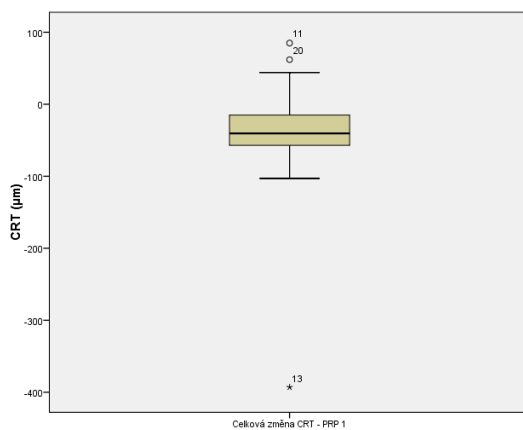
6.1.2 Centrální tloušťka sítnice

Vývoj průměrné CRT v obou skupinách je zobrazen graficky na obrázku č. 5.

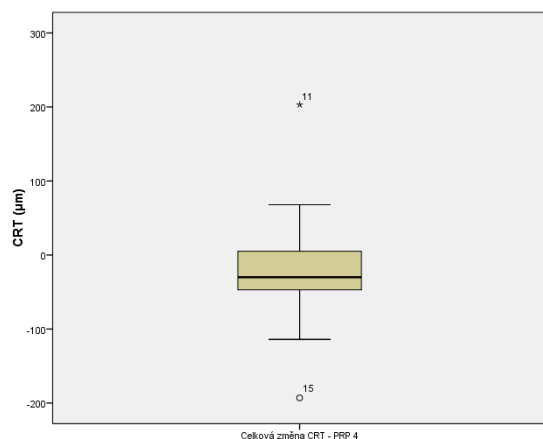


Obr. 5 Vývoj průměrné CRT na OCT ve skupině PRP 1 a 4 (M - měsíc)

Provedené analýzy prokázaly, že distribuce vstupních hodnot i hodnot ve 12. měsíci byla téměř identická v obou porovnávaných skupinách. Průměrná změna CRT ve 12. měsíci ve srovnání se vstupní návštěvou byla ve skupině PRP typ 1 pokles o 40 mikrometrů a pokles o 20 mikrometrů u skupiny PRP 4. Graficky jsou tato data zobrazena na obrázku č. 6 a 7.



Obr. 6 Celková změna CRT ve 12. měsíci - skupina PRP 1

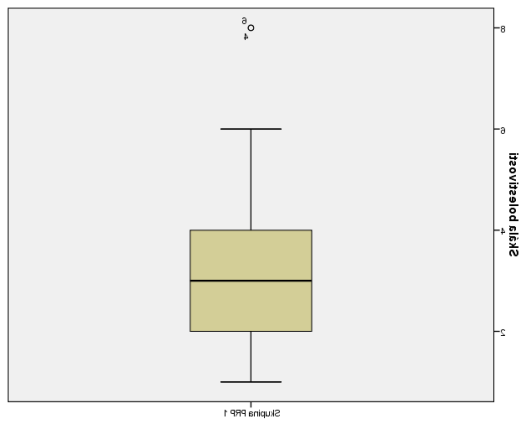


Obr. 7 Celková změna CRT ve 12. měsíci - skupina PRP 4

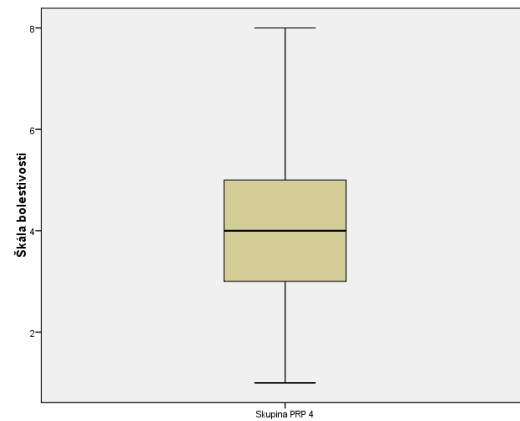
Neparametrické testy prokázaly, že došlo ke statisticky významnému poklesu CRT vzhledem ke vstupní CRT po provedené intervenci ve všech intervalech během prvního roku sledování a na konci sledovací doby. Rozdíly mezi skupinami PRP 1 a PRP 4 nebyly statisticky významné.

6.1.3 Subjektivní hodnocení bolestivosti

Průměrné hodnoty vnímání bolestivosti na vizuální škále bolesti ve skupině PRP 1 činily 3,28 (rozmezí 1-8, median 3, SD 1,89), ve skupině PRP 4 pak 3,93 (rozmezí 1-8, median 4, SD 1,88). Graficky je to znázorněno na obrázku č. 8 a 9. Tento rozdíl byl statisticky významný ve prospěch skupiny PRP 1.



Obr. 8 Subjektivní vnímání bolestivosti - skupina PRP 1



Obr. 9 Subjektivní vnímání bolestivosti - skupina PRP 4

6.1.4 Čas ošetření, doba u lékaře a celkový čas vyčerpaný návštěvou lékaře, zaměstnanecký poměr členů souboru, potřeba doprovodu na ošetření

Jednotlivé časy jsou zobrazeny v tabulce č. 6.

Tab. 6 Časy ošetření a doba u lékaře (SD – směrodatná odchylka)

Typ ošetření	Hodnocený parametr	Median	Průměr (min)	SD
PRP typ 1	Čas ošetření	7 min	8,23 min	4,4
PRP typ 4	Čas ošetření	29,7 min	29,07 min	7,32
PRP typ 1	Čas v ordinaci	62,5 min	74 min	32,729
PRP typ 4	Čas v ordinaci	265 min	272,80 min	47,768
PRP typ 1	Doba u lékaře	3 h	3,2h	0,847
PRP typ 4	Doba u lékaře	13h	13,5h	3,340

Parametrické i neparametrické testy prokázaly nižší časy ve skupině PRP 1 ve všech hodnocených parametrech.

Devět pacientů mělo v době ošetření pracovní poměr a byli nuceni si z důvodu ošetření vzít dovolenou, náhradní volno nebo museli být uvolněni ze zaměstnání. Dvacet pacientů ke každému ošetření doprovázela dospělá osoba v zaměstnaneckém poměru, která z tohoto důvodu čerpala dovolenou nebo náhradní volno.

Ve skupině PRP typu 1 byl celkový čas vyčerpaný doprovodem nemocného 30 h. Ve skupině PRP typu 4 činil 129 h.

Celkový čas vyčerpaný všemi pracujícími nemocnými a jejich pracujícím doprovodem činil ve skupině PRP typu 1 ošetření 91 h (během 29 jednotlivých dnů). U PRP typu 4 ošetření tento čas činil 408 h (během 116 jednotlivých dnů).

Porovnání těchto parametrů mezi jednotlivými skupinami PRP typu 1 a PRP typu 4 jednoznačně prokazuje statisticky významný rozdíl ve všech těchto parametrech ve prospěch kratších časů u PRP typu 1.

6.1.5. Efektivita ošetření

V období do 6 měsíců od začátku sledovací doby byla pozorována stabilizace klinického nálezu u všech nemocných zařazených do souboru. V období od 6 do 12 měsíců od začátku sledovací doby došlo u obou očí jednoho nemocného k progresi onemocnění, poklesu vidění a rozvoji trakční amoce sítnice. V tabulce č. 7 jsou zobrazeny počty očí a hodnocení efektivity ošetření v jednotlivých sledovacích intervalech a podíl stabilizace, progresu a selhání léčby.

Tab. 7 Efektivita ošetření v jednotlivých intervalech (N – počet očí; M – měsíc sledování)

soubor A	12M	18M	24M	30M	36M	42M	48M
n	60	43	34	22	22	2	2
stabilizace	51	38	34	21	17	2	2
progrese	7	5	0	1	5	0	0
selhání	2	0	0	0	0	0	0

K progresi tedy došlo u 20 očí 13 nemocných v průběhu celé sledovací doby. Rozložení mezi jednotlivými skupinami v průběhu celé sledovací doby je znázorněno v tabulce č. 8.

Tab. 8 Efektivita ošetření – celkový přehled

			Stabilizace BM			Celkem
			stabilizace	progrese	selhání	
PRP 1	Počet		21	8	1	30
	% vyjádření		70,0%	26,7%	3,3%	100,0%
PRP 4	Počet		19	10	1	30
	% vyjádření		63,3%	33,3%	3,3%	100,0%
Celkem	Počet		40	18	2	60
	% vyjádření		66,6%	30,0%	3,3%	100,0%

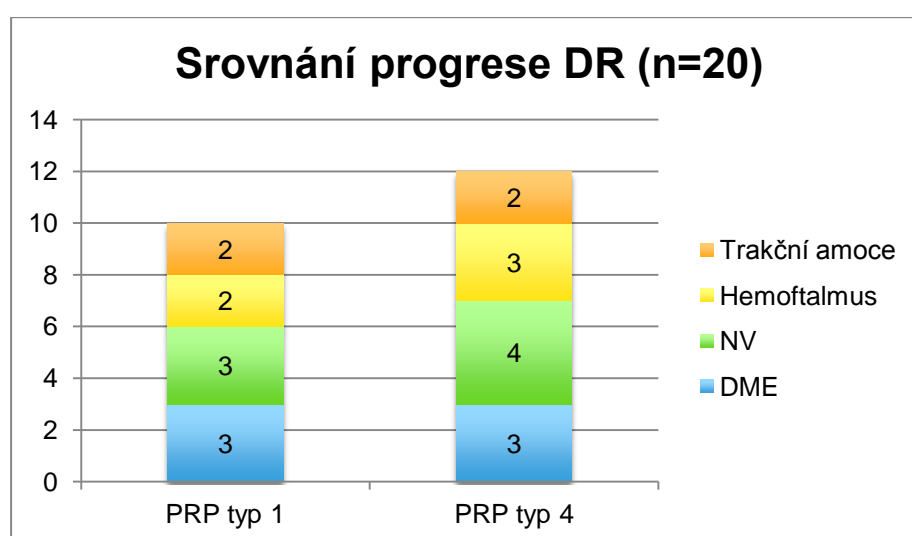
Efektivita ošetření je srovnatelná mezi oběma skupinami, což bylo prokázáno i Pearsonovým chi kvadrátovým testem a Fisherovým exaktním testem na významné hladině pravděpodobnosti.

Distribuce progresu byla velmi podobná u obou porovnávaných skupin u jednotlivých nemocných, přísně párová poté u 24 nemocných z 30. Tabulka č. 9 zobrazuje porovnání efektivity ošetření v průběhu celé sledovací doby skupinami PRP 1 a PRP 4 u jednotlivých nemocných.

Tab. 9 Efektivita ošetření – kontingenční tabulka

		Efektivita PRP 4			Celkem
		stabilizace	progrese	selhání	
Efektivita PRP 1	stabilizace	17	4	0	21
	progrese	2	6	0	8
	selhání	0	0	1	1
Celkem		19	10	1	30

Progrese u všech očí a přímé srovnání mezi jednotlivými typy ošetření je zobrazeno graficky na obrázku č. 10.



Obr. 10 Srovnání progrese DR mezi jednotlivými typy ošetření (N – počet očí s progresí; NV – progrese neovaskularizací; DME – progrese)

Oči s DME byly léčeny pomocí anti-VEGF léků nebo opakovaním laserové fotokoagulace. U očí s progresí NV byla doplněna PRP. K progresi charakteru hemoftalmu a trakční amoce došlo u 9 očí 6 pacientů. Z nich u 3 nemocných byly postiženy obě oči, u 3 nemocných jedno oko. To bylo ošetřeno 1x typem PRP 1 a 2x PRP typem 4. U těchto očí byla provedena PPV, z nich u 7 očí 5 pacientů došlo následně ke stabilizaci nálezu (včetně všech očí, které byly postižené progresí jako jediné).

6.1.6. Komplikace

Nebyly pozorovány žádné komplikace typu choroidální ablace, serozní amoce sítnice, změlčení nebo uzávěru komorového úhlu, zhoršení makulárního edému po provedení PRP, zhoršení vidění v období do 4 měsíců po provedení ošetření.

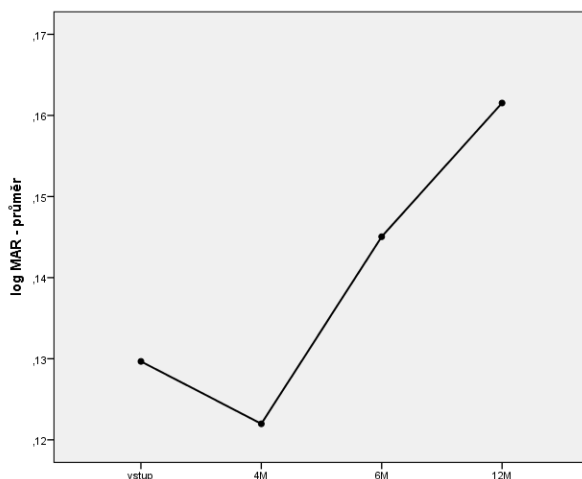
U 2 očí jednoho nemocného došlo k rozvoji VMTS v období mezi 6. a 12. měsícem od počátku sledovací doby, byla provedena PPV s následnou stabilizací stavu a nemocný dále nebyl hodnocen. U 2 očí jednoho nemocného došlo k rozvoji ischemické makulopatie v období po 12. měsíci od zahájení sledování. U 2 očí jednoho nemocného došlo k rozvoji katarakty po 12. měsíci od zahájení sledování, dle uvážení vyšetřujícího nebyla tato událost hodnocena jako komplikace laserového ošetření, nicméně tyto nemocní byli dále vyřazeni ze sledování.

6.2. Soubor B

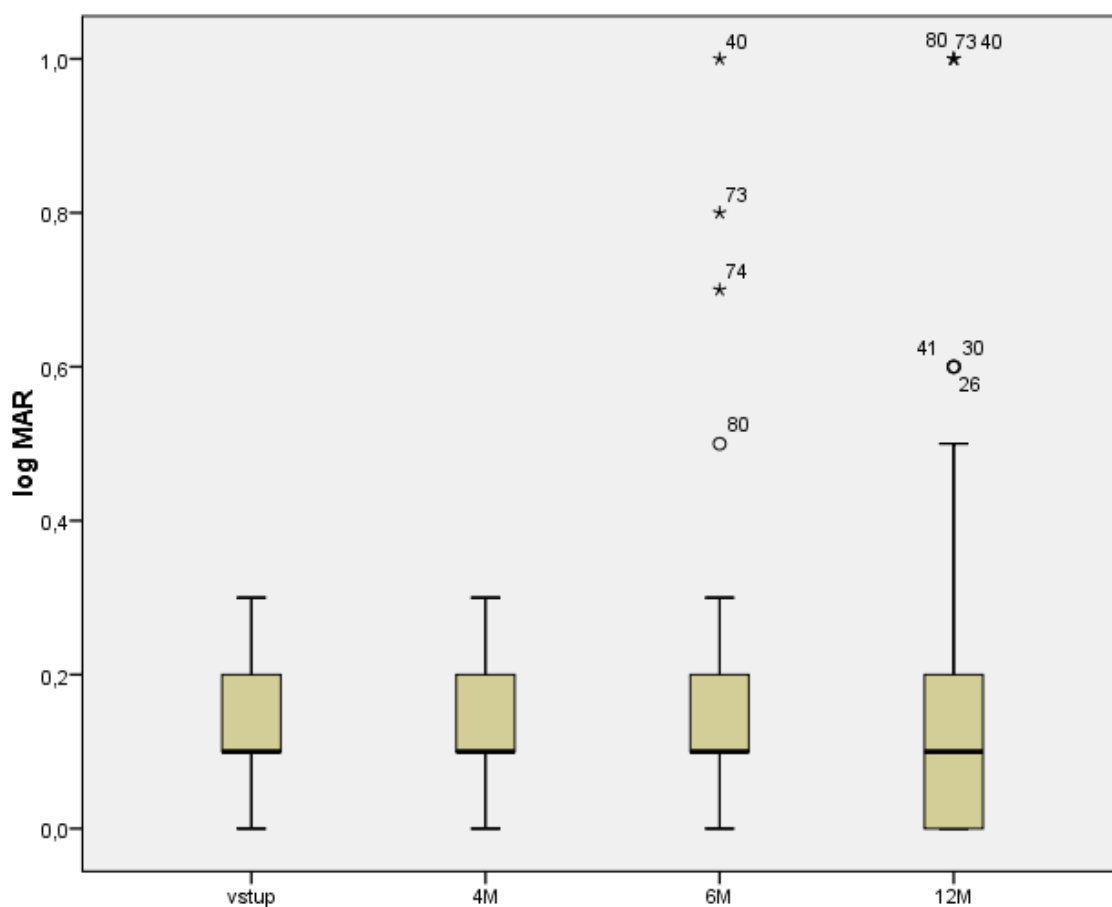
U 41 očí bylo ošetření provedeno během jednoho sezení, u 50 nemocných během 2 sezení, průměrný počet bodů byl 2008 (rozmezí 1600 – 3700, median 2000, SD 485).

6.2.1 Nejlepší korigovaná zraková ostrost

Vstupní NKZO činila 0,13 logMAR, při následných kontrolách poté 0,12, 0,15 a 0,16 logMAR. Vývoj NKZO graficky včetně mediánu a 1. a 3. kvartilu je znázorněn graficky na obrázku č. 11 a 12.



Obr. 11 Vývoj průměrné NKZO v jednotlivých intervalech (M - měsíc)



Obr. 12 Hodnoty NKZO (logMAR) při vstupní návštěvě a v jednotlivých intervalech (M - měsíc)

Parametrické a nonparametrické statistické testy dále prokázaly, že distribuce hodnot vstupní NKZO a NKZO v následných kontrolách je statisticky významně srovnatelná.

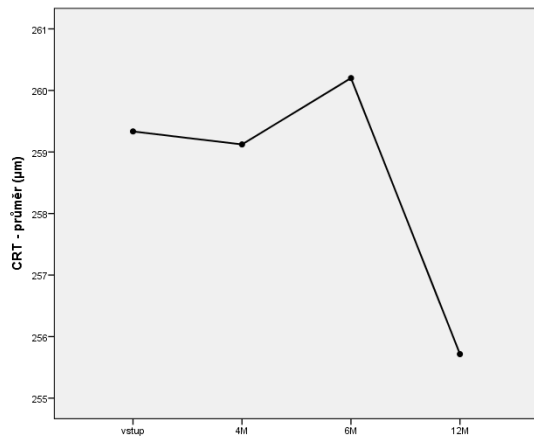
Tabulka č. 10 zobrazuje nezávislé hodnocení distribuce nemocných se zlepšením v rozmezí 0,01 – 3 řádky, zhoršením v rozmezí 0 - 3 řádky a zhoršením o více než 3 řádky ETDRS optotypů 12 měsíců od počátku sledování. Zlepšení o více než 3 řádky nenastalo u žádného nemocného.

Tab. 10 Distribuce NKZO v jednotlivých kategoriích

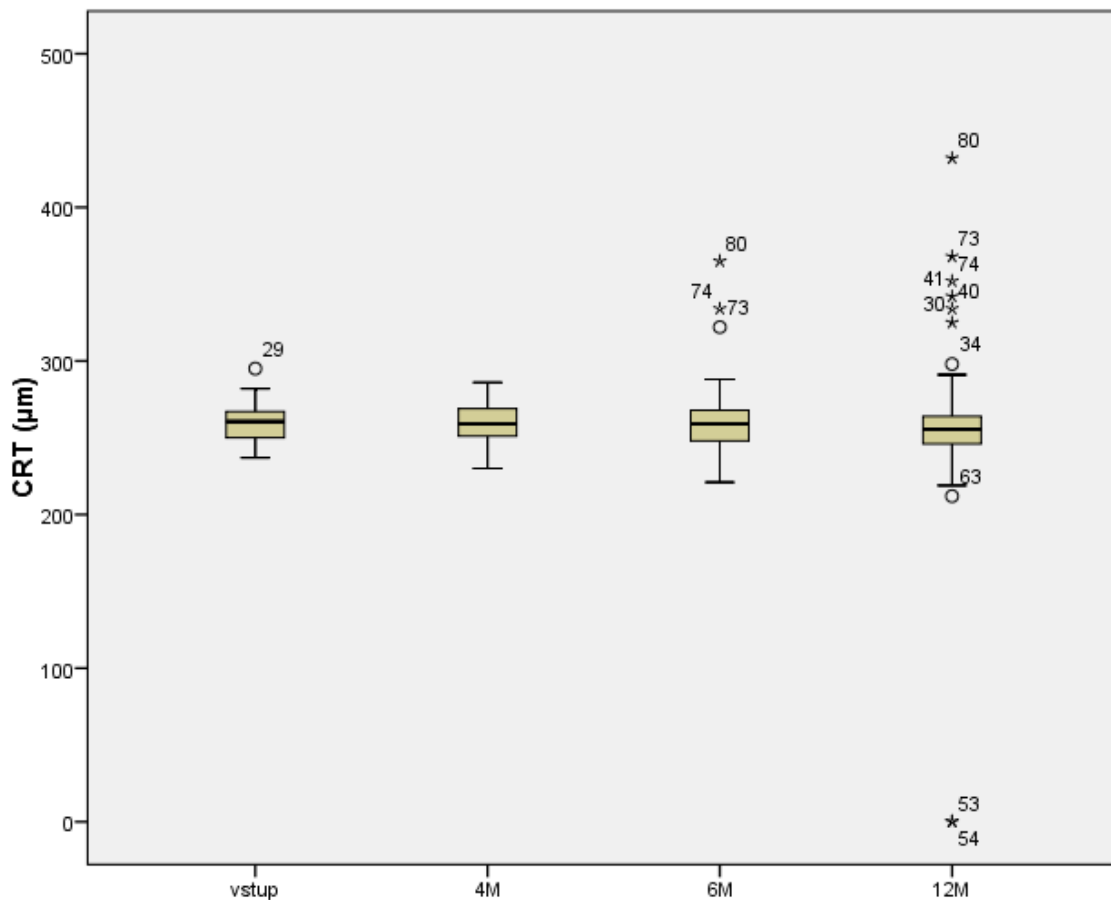
	Zlepšení o 0,01 – 3 řádky	Zhoršení o 0 – 3 řádky	Zhoršení o více než 3 řádky	Celkem
Počet (procentuální podíl)	16 17,6%	68 74,7%	7 7,7%	91 100,0%

6.2.2 Centrální tloušťka sítnice

Vstupní průměrná CRT činila 259 μm , při následných kontrolách pak ve 4. měsíci 259 μm , v 6. měsíci 260 μm a ve 12. měsíci 256 μm . Vývoj CRT včetně mediánu a 1. a 3. kvartilu je znázorněn graficky na obrázku č. 13 a 14.



Obr. 13 Vývoj průměrné CRT v jednotlivých intervalech (M - měsíc)



Obr. 14 Hodnoty CRT při vstupní návštěvě a v jednotlivých intervalech (M - měsíc)

Parametrické a nonparametrické statistické testy dále prokázaly, že distribuce hodnot vstupní CRT a CRT v následných kontrolách je statisticky významně srovnatelná.

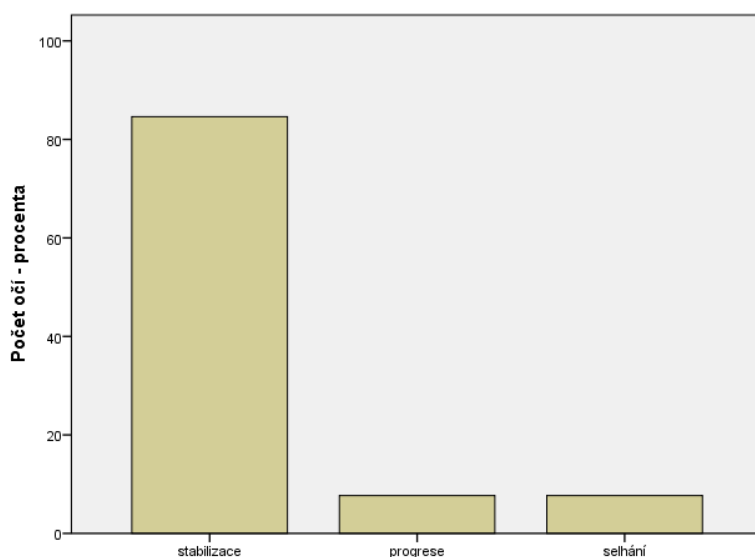
6.2.3. Efektivita léčby a komplikace

V období do 6 měsíců od začátku sledovací doby byla pozorována stabilizace klinického nálezu u všech nemocných zařazených do souboru. V období mezi 6. – 12. měsícem sledovací doby došlo k progresi onemocnění u 6 očí. V tabulce č. 11 jsou zobrazeny počty očí a hodnocení efektivity ošetření v jednotlivých sledovacích intervalech a podíl stabilizace, progresu a selhání léčby.

Tab. 11 Efektivita ošetření v jednotlivých intervalech

soubor B	12M	18M	24M	30M	36M	42M	48M	Celkem	Celkem %
N	91	65	47	30	29	3	3	91	100%
stabilizace	83	60	47	30	28	3	3	77	84,6%
progrese	5	1	0	0	1	0	0	7	7,7%
selhání	3	4	0	0	0	0	0	7	7,7%

Klinický efekt léčby u všech očí v průběhu celé sledovací doby ukazuje graf na obrázku č. 15.



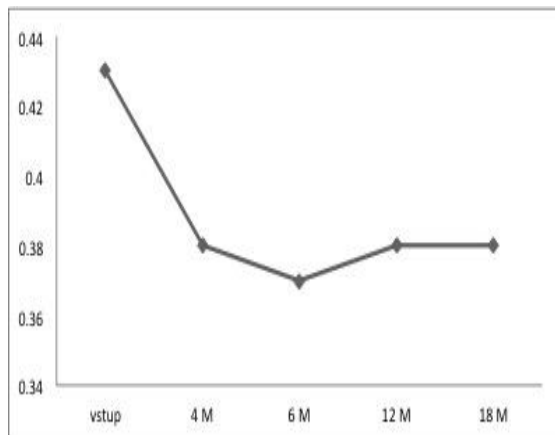
Obr. 15 Klinický efekt léčby (N = 91)

Během 12 měsíců sledovací doby nebyly pozorovány žádné komplikace.

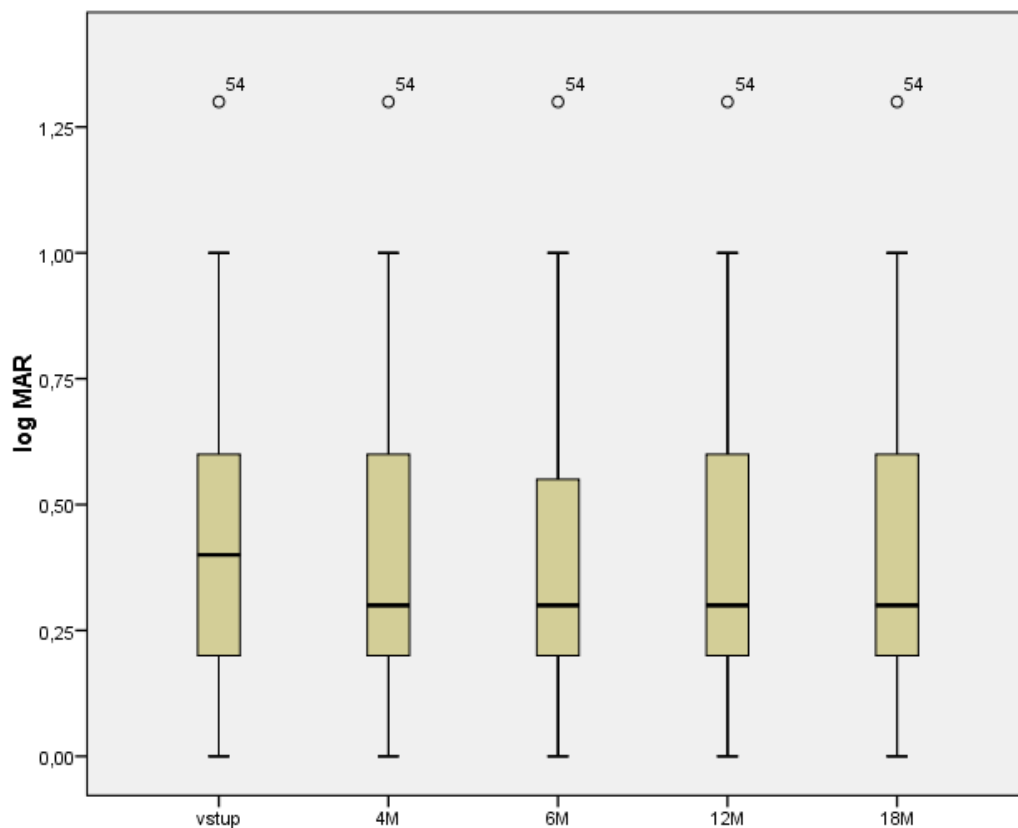
6.3. Soubor C

6.3.1 Nejlepší korigovaná zraková ostrost

Vstupní průměrná NKZO činila 0,43 logMAR, při následných kontrolách poté ve 4. měsíci 0,38, v 6. měsíci 0,37, ve 12. měsíci 0,38 a v 18. měsíci 0,38. Vývoj NKZO graficky včetně mediánu a 1. a 3. kvartilu je znázorněn graficky na obrázku č. 16 a 17.



Obr. 16 Vývoj průměrné NKZO v jednotlivých intervalech (Y – hodnoty NKZO (logMAR); M – měsíc)



Obr. 17 Hodnoty NKZO ve 4., 6. a 12. měsíci (M - měsíc)

Parametrické a neparametrické (Friedmannův test) statistické testy dále prokázaly, že distribuce hodnot vstupní NKZO a NKZO v následných kontrolách není stejná, naopak je statisticky významně zlepšena v následných kontrolách oproti vstupní návštěvě.

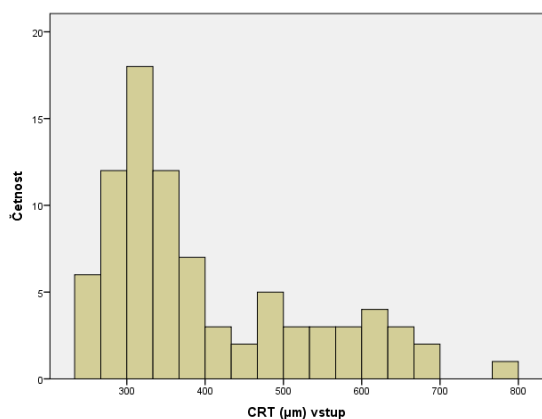
Tabulka č. 12 zobrazuje nezávislé hodnocení distribuce nemocných se zlepšením o více než 3 řádky, zlepšením v rozmezí 0,01 – 3 řádky, zhoršením v rozmezí 0 - 3 řádky a zhoršením o více než 3 řádky ETDRS optotypů 18 měsíců od počátku sledování.

Tab. 12 Distribuce NKZO v jednotlivých kategoriích

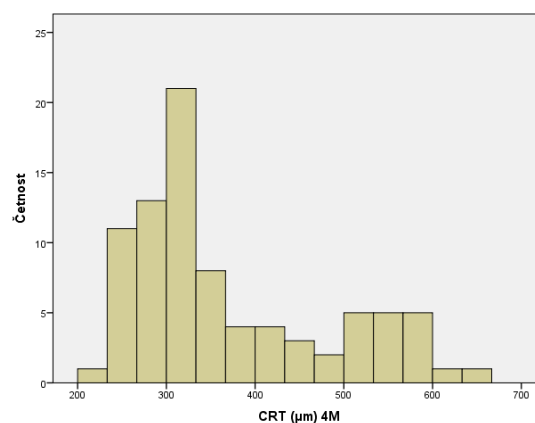
	Zlepšení o	Zlepšení o	Zhoršení o	Zhoršení o	Celkem
	více než 3 řádky	0,01 – 3 řádky	0 – 3 řádky	více než 3 řádky	
Počet	4	26	52	2	84
(procenta)	4,8%	31,0%	61,9%	2,4%	100,0%

6.3.2. Centrální tloušťka sítnice

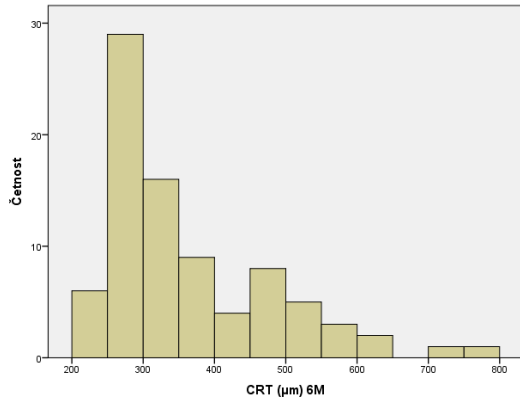
Vstupní průměrná CRT činila 398 μm , při následných kontrolách pak ve 4. měsíci 370 μm , v 6. měsíci 362 μm , ve 12. měsíci 349 μm a v 18. měsíci 338 μm . Vývoj CRT graficky včetně histogramu, mediánu a 1. a 3. kvartilu je znázorněn graficky na obrázku č. 18 až 23.



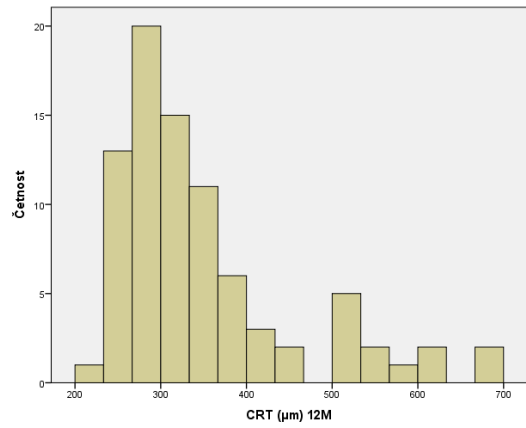
Obr. 18 Histogram CRT při vstupní návštěvě (N = 84)



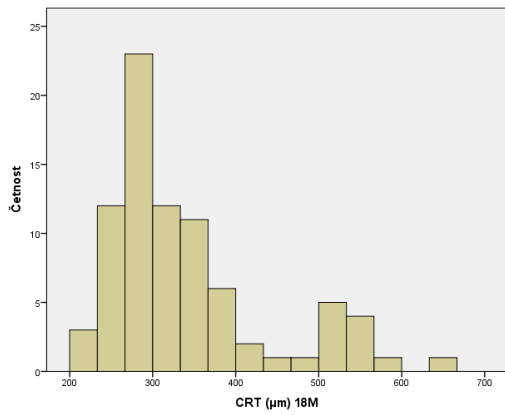
Obr. 19 Histogram CRT ve 4. měsíci (N = 84)



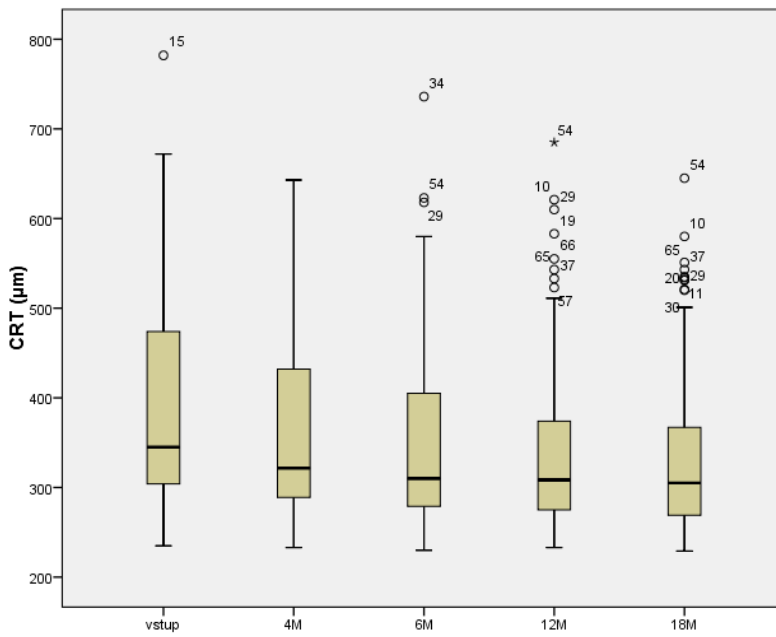
Obr. 20 Histogram CRT v 6. měsíci (N = 84)



Obr. 21 Histogram CRT ve 12. měsíci (N = 84)



Obr. 22 Histogram CRT v 18. měsíci (N = 76)



Obr. 23 Hodnoty CRT při vstupní návštěvě a ve 4., 6., 12. a 18. měsíci

Parametrické a nonparametrické (Friedmannův test) statistické testy dále prokázaly, že distribuce hodnot vstupní CRT a CRT v následných kontrolách není stejná, naopak je zlepšena ve všech následných kontrolách oproti vstupní návštěvě i při kontrole v 18. měsíci.

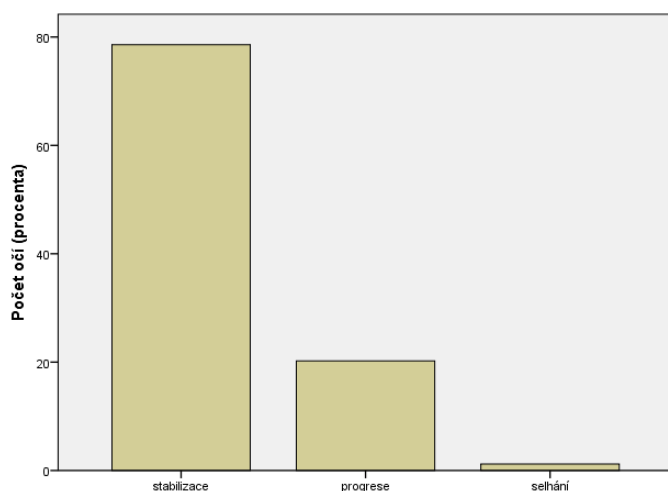
6.3.3. Efektivita ošetření a komplikace

V období do 6 měsíců od začátku sledovací doby byla pozorována stabilizace klinického nálezu u všech nemocných zařazených do souboru. V období mezi 6. – 12. měsícem sledovací doby došlo k progresi onemocnění u 8 očí. V tabulce č. 13 jsou zobrazeny počty očí a hodnocení efektivity ošetření v jednotlivých sledovacích intervalech a podíl stabilizace, progresu a selhání léčby.

Tab. 13 Efektivita ošetření v jednotlivých intervalech (N – počet očí)

soubor C	12M	18M	24M	30M	36M	42M	48M	Celkem	Celkem %
N	84	76	65	36	32	6	5	84	100%
stabilizace	76	73	61	35	31	5	5	66	78,6%
progrese	7	3	4	1	1	1	0	17	20,2%
selhání	1	0	0	0	0	0	0	1	1,2%

Klinický efekt léčby (stabilizace biomikroskopického nálezu - BM) u všech očí v průběhu celé sledovací doby ukazuje graf na obr. 38.



Obr. 24 Klinický efekt léčby

Během 12 měsíců sledovací doby nebyly pozorovány žádné komplikace.

7. Diskuse

V práci jsou nejdříve hodnoceny výsledky léčby laserové fotokoagulace sítnice o nízkých časech impulzů a za použití vzorů u očí pacientů s diabetickou retinopatií indikovaných k provedení panretinální fotokoagulace sítnice.

Při výběru pacientů do souboru jsme zařadili nemocné, kteří neměli zcela uniformní charakteristiky celkového onemocnění (diabetes mellitus 1. typu i 2. typu a stupeň kompenzace diabetu) i některých přidružených charakteristik (přítomnost DME). Takový uniformní soubor by bylo obtížné vyselektovat i v rámci globální multicentrické prospektivní randomizované studie, což nebylo naší ambicí. Tou naopak bylo vytyčené cíle prokázat u menšího souboru blížícího se běžné klinické praxi s využitím běžných statistických a analytických metod medicíny založené na důkazech.

Jedním ze základních faktorů, o které jsme se opírali, byla skutečnost, že nejprve byly v souboru A vždy porovnávány mj. také charakteristiky 2 očí, tedy párového orgánu ošetřeného 2 různými způsoby vždy u jednoho pacienta. Takový pacient měl přirozeně výše uvedené parametry (typ DM, stupeň kompenzace, přítomnost DME) srovnatelné. Následně byly cíle hodnoceny a ověřeny také v souboru B. Z hlediska věku, postižení pravého či levého oka, zastoupení pohlaví a dále vstupních charakteristik (NKZO, CRT) lze vybrané soubory (A i B) považovat za reprezentativní a nebyly pozorovány významné rozdíly mezi srovnávanými skupinami.

Počty zařazených nemocných ve studii ETDRS byly sice nepoměrně vyšší než v našem souboru – celkem 3711 očí, ale soubor ve studii ETDRS byl značně heterogenní, nemocných s podobnými charakteristikami jako v našem souboru bylo zařazeno již „jen“ 542, přičemž měli lepší vstupní vizus. Do ETDRS studie nebyli zařazeni nemocní se vstupní PDR vysoce rizikovou (Early Treatment Retinopathy Study Research Group, 1991a, 1991b). V DRS studii bylo zařazeno 1758 pacientů, ale opět byli zařazeni nemocní s lepší počáteční zrakovou ostrostí (DRS Research Group, 1981a, 1981c). Obě tyto velké randomizované studie (DRS a ETDRS) navíc vykazovaly řadu nedostatků. Např. nebyly sledovány a hodnoceny další parametry, které mohly ovlivňovat výsledky - tj. zejména další komorbidity ovlivňující NKZO (např. katarakta). Byl hodnocen jen podíl nemocných, u kterých NKZO klesla pod 5/200, ne absolutní hodnoty a vývoj zrakové ostrosti. Řada následných kontrol pak byla provedena pouze telefonicky. Tyto faktory považujeme za důvody, které zvyšují porovnatelnost s oběma

studiemi přes dramatické rozdíly v absolutních počtech zařazených do těchto studií a našeho souboru.

Naopak je nutné zdůraznit, že u studií publikovaných s laserovým systémem Pascal byly v souborech většinou zařazeny pouze desítky očí, v absolutních hodnotách menší než v našem souboru. Navíc tyto soubory vykazovaly značné rozdíly v charakteristikách jednotlivých pacientů, měly podstatně kratší sledovací dobu (6 - 12 měsíců) (Al-Hussainy a kol., 2008; Chappelow a kol., 2012; Jain a kol., 2010; Modi a kol., 2009; Muraly, 2011; Nagpal, 2010; Oh a kol., 2015; Salman a kol., 2011; Sanghvi a kol., 2008). Srovnatelný komplexní pohled na problematiku tohoto laserového systému se zpracováním několika přesně vymezených souborů zpracoval v několika publikacích pouze Muqit a kol. (2010a, 2010b, 2010c, 2010d, 2011, 2013), což činí naši práci výjimečnou.

Při indikacích PRP a samotném provedení PRP jsme používali kritéria vyplývající z DRS studie a ETDRS studie a provedli jsme plnou PRP („full scatter PRP”) (ETDRS Research Group, 1987b; DRS Research Group, 1981a). Někteří autoři používají a doporučují také jiné metody laserové fotokoagulace sítnice jako např. fokální ošetření, mírnou („mild scatter PRP”), kvadrantové ošetření u DR, techniku fotokoagulace přívodné cévy, ohraničení trakční amoce sítnice a další (Little, 1985; Sosna a kol., 2001). Tyto techniky jsme záměrně nepoužívali, neboť se jedná o postupy, které nemají jednoznačnou oporu studií splňujících nejpřísnější požadavky (stupeň A, I) medicíny založené na důkazech.

Zásadním faktorem pro správné vyhodnocení výsledků a uskutečnění vypovídajících závěrů je zvolení vhodné analýzy dat. Podle zavedených konvencí statistických analýz pro testy na normalitu standardními statistickými metodami je žádoucí, aby byly měřené hodnoty v oblasti normální distribuce (tzv. Gaussovo rozdělení) a test hypotéz pro zjištění statistické významnosti reprezentovaný hodnotou p se pohyboval na hladině rovné či menší než 0,05 (95% konfidenční interval pro oboustranný test). Při analýze dat v našem souboru jsme zvolili klasické testy užívané v medicíně založené na důkazech. Tyto analýzy mají své přirozené limity. Ve studiích klinických dat získávaných jak objektivními tak subjektivními postupy např. zpravidla nejsou splněny předpoklady pro bezchybnost (malý rozptyl) a normalitu dat. V takových případech je buď nutno přísně selektovat výběrová kritéria, nebo zkoumat soubory o vysokých počtech členů a nebo ze zkoumaného souboru vyřadit mimořádné hodnoty tak, aby bylo dosaženo statisticky uspokojivých, prokazatelných výsledků na výše uvedené hladině pravděpodobnosti. Z těchto důvodů jsme byli nuceni v určitých sledovaných parametrech (NKZO, CRT) zvolit kratší sledovací dobu než např. pro hodnocení komplikací. Přínosem by

jistě byla delší sledovací doba ve zmíněných parametrech, pak by však bylo třeba mít buď výrazně více nemocných v souboru, nebo zvolit jinou statistickou metodu např. metody robustní matematické gnostiky (Kovanic, 1984a, 1984b, 1984c). Tyto analýzy jsme neprováděli jednak z důvodu lepší srozumitelnosti námi provedených testů, ale také z důvodu porovnatelnosti s publikovanými údaji.

V souboru 60 očí 30 pacientů jsme použili rozdílný počet laserových stop ke kompletnímu provedení PRP u inovativního ošetření a u klasického ošetření. Tento rozdíl byl dán několika faktory. Záměrem bylo vždy provést plnou („full”) PRP a v důsledku ošetřit ekvivalentní plochu sítnice oběma typy ošetření. Samotná aplikace laserového paprsku se provádí tak, že by po zásahu sítnice měla vzniknout šedá stopa. Zabarvení a intenzitu stopy však hodnotí subjektivně ošetřující lékař (na rozdíl od nejmodernějších přístrojů, které mohou v reálném čase hodnotit změny na OCT) (Kernt a kol., 2011; Kernt a kol., 2013). Mezi jednotlivými stopami by dále měla být mezera 0,5 - 1 stopa. Zároveň je doporučeno dle ETRDS při plné fotokoagulaci aplikovat 1200 - 1600 stop. U přednastavených vzorů je nutné rozestup mezi stopami nastavit na ovládacím panelu přístroje, pokud však chceme pokrýt těmito vzory určenou plochu sítnice a s daným rozestupem, tak ošetřená plocha sítnice bude buď nižší při srovnatelném počtu stop, nebo bude ošetřená plocha srovnatelná, ale vyšší bude celkový počet aplikovaných stop. Je tomu tak proto, že již při aplikaci stopy o nižším čase impulzu má fotokoagulovaná tkáň menší rozsah než obdobná stopa vytvořená při standardním čase impulzu (obrázek č. 43, 44). Stejně jako velikost iniciální stopy se liší i velikost atrofie kolaterálních tkání v odstupu od vyšetření. K podobnému závěru dospěli i jiní autoři, kteří prokázali, že ošetření iniciálním počtem stop okolo 1500 je nedostatečné (Chappelow a kol., 2012; Muqit a kol., 2011; Yamakawa a kol., 2014). Uvádějí naopak, že k provedení PRP s využitím vzorů a časem impulzu 20 ms a dosažení cíle je nutno aplikovat iniciálně přes 2000 bodů, při vysoce rizikových charakteristikách PDR pak až 5000 - 7000 bodů k dosažení úplné regrese choroby a ošetření dostatečné plochy sítnice (Muqit a kol., 2011). Existují však jisté kontroverze z hlediska rozsahu atrofie nastávající dlouhodobě po aplikaci laserových stop při použití laseru konvenčního a laseru s krátkým časem impulzů (Muqit a kol., 2010a; Muraly a kol., 2011; Paulus a kol., 2008, 2011). Skutečná plocha ošetřené sítnice z dlouhodobého hlediska se tak může lišit a tato data dosud nejsou jednoznačná. Přesto považujeme provedená vyšetření (inovačně a klasicky) za ekvivalentní, protože počet bodů, který jsme aplikovali, byl obdobný jako u ostatních autorů a právě vzhledem k potenciálnímu rozdílu v atrofii by mohla být plocha ošetřená inovačním způsobem ve skutečnosti spíše ještě nižší. Jeden z faktorů, který jsme

neanalyzovali, ale který by mohl mít vliv na efektivitu léčby, je stav optických médií. Pokud nejsou optická média symetricky transparentní, existuje určité riziko, že produkované stopy aplikované ve vzorech nebudou mít srovnatelné parametry a zamýšlená ošetřená plocha sítnice bude mít vyšší variabilitu a nižší prediktabilitu dosažení cíle.

Z analýzy NKZO lze usuzovat, že stabilizace NKZO byla významná u všech pacientů, v souborech A, B i C. Dále lze z výsledků usuzovat, že vývoj NKZO byl u obou skupin (PRP 1 a PRP 4) srovnatelný v souboru A. K poklesu zrakové ostrosti došlo zejména u pacientů, kteří měli již na počátku NKZO v jednotkách logMAR při hranici 1,0 v souboru A a C a 0,3 v souboru B. V souboru A se zároveň jednalo o oči, které byly srovnatelné při ošetření PRP typem 1 i 4, často párové u jednoho nemocného a u nichž bylo pozorováno zároveň zhoršení charakteristik i v ostatních sledovaných parametrech (stabilizace léčby). K poklesu vidění na úroveň zrakové ostrosti horší než ekvivalent 5/200 došlo k takovému výraznému poklesu pouze u 2 očí jednoho pacienta v souboru A, což odpovídá 3 % z celého souboru. Tato hodnota je srovnatelná s ETDRS studií (2,6 % u časné a 3,7 % u odložené fotokoagulace) (ETDRS Research Group, 1991b). K poklesu vidění o 3 a více řádků ETDRS optotypů došlo v souboru A u 3 očí ošetřených typem PRP 1 (10%) a u 4 očí ošetřených typem PRP 4 (13,3%), tento rozdíl však nebyl statisticky významný. V souboru B došlo k poklesu vidění o 3 a více řádků u 7 očí (7,7%), všechna tato data jsou srovnatelná s hodnotami pozorovanými v DRS studii (DRS Research Group, 1981c). Rozdíly mezi porovnávanými skupinami nepozoroval ani Lee a kol. (2010) a Yamakawa a kol. (2014). Little (1985) prokázal ve svém souboru 75 % nemocných se zrakovou ostroší 20/100 a lepší po 5 - 12 letech sledování u nemocných po PRP a až 60 % nemocných si udrželo zrakovou ostrost 20/50 a lepší od provedení PRP. V našem souboru dosáhlo 82 % zrakové ostrosti 20/100 a lepší a 57 % zrakové ostrosti 20/50 a lepší v souboru A, v souboru B to bylo 97 % NKZO 20/100 a lepší a 92 % NKZO 20/50 a lepší. Muqit a kol. (2011) ve svém souboru nepozoroval významné změny logMARu mezi vstupní návštěvou a výstupní návštěvou, přestože se u něj lišilo spektrum zařazených pacientů (pouze pacienti s PDR). V jeho souboru na konečnou zrakovou ostrost také neměla vliv provedená operace katarakty nebo vitrektomie. Výstupní zrakovou ostrost neovlivnilo ani doplnění ošetření. Velmi podobnou studii prováděli již Doft a Blankenship (1982), kteří porovnávali PRP v jednom a třech sezeních konvenčním laserem. Ti pozorovali pokles zrakové ostrosti o 2 řádky 1 týden po ošetření, ale 6 měsíců po ošetření mělo 70 % očí výsledky v rozmezí +/- 1 řádek od vstupní zrakové ostrosti. Ve svém randomizovaném souboru však porovnávali na rozdíl od nás 50 očí (25 a 25) různých pacientů, také měli v souboru zařazené nemocné s odlišnou

vstupní NKZO (60% pacientů se zrakovou ostrostí 20/20 - 20/40). Nagpal a kol. (2010) nepozoroval statisticky významné změny NKZO ani mezi skupinami ošetřenými laserem Pascal a konvenčním laserem, ani NKZO po ošetření. Naše výsledky považujeme za srovnatelné.

Jednou z obav při provádění ošetření PRP v jednom sezení je množství energie dodané na sítnici během krátkého času ošetření najednou a schopnost sítnice tuto energii pojmout a přitom zachovat cirkulační parametry především v oblasti zadního polu sítnice. Za nepřímý parametr těchto poměrů můžeme považovat CRT. Tento parametr je velmi dobře dostupný a hodnotitelný pomocí optické koherentní tomografie. Jedná se o metodu, která je dnes považována za standardní v hodnocení morfologie zejména makuly, ale také dalších nitroočních struktur. Z hlediska vývoje centrální tloušťky sítnice po provedených ošetřeních považujeme výsledky srovnatelné s dosud publikovanými pracemi. Muqit a kol. (2011) ve svém souboru nepozoroval zvýšení CRT po ošetření v jednom sezení, naopak pozoroval jej po ošetření provedeném klasicky. Při cíleném ošetření nonperfuzních zon pod kontrolou širokoúhlé angiografie a při tzv. minimálně traumatizující PRP (PRP s nízkou hodnotou fluence) pak byl dokonce pozorován pokles CRT ve srovnání s PRP provedenou v jednom sezení (Muqit a kol., 2013). Uvedená data považujeme za srovnatelná s našimi výsledky. K podobnému závěru dospěl Yamakawa a kol. (2014) a Danielescu a Chiseliță (2010). Naopak Kim a kol. (2014) zaznamenal vzestup centrální tloušťky sítnice 1 měsíc po ošetření, ten se pak neměnil během sledovací doby 1 roku. Stejná pozorování učinil také Lee a kol. (2010). Shimura a kol. (2013) pozoroval jednak zvýšení makulární tloušťky už při vstupní návštěvě, dále vzestup makulární tloušťky po provedení klasické PRP ve 4 sezeních v týdenních intervalech výraznější než ve 2 týdenních intervalech a s maximem 4 - 8 týdnů po ošetření a poté s pozvolným ústupem. Nelze vyloučit, že v intervalu od počátku ošetření do 4 měsíců mohlo dojít k fluktuaci CRT i v našem souboru, k té však může dojít i po PRP provedené klasickými lasery ve 4 sezeních, a právě proto byl zvolen interval 4 měsíce, kdy by mělo dojít ke stabilizaci jak zrakové ostrosti, tak CRT. Zároveň je tento interval dostatečně krátký, aby CRT nemohla být ovlivněna jinými faktory celkovými i lokálními. Všichni pacienti v souboru A absolvovali navíc ošetření druhého oka v týdnech po provedení iniciální PRP na prvním oku a vzhledem k tomu, že v tomto období nebyly pozorovány žádné nežádoucí příhody charakteru poklesu vidění či subjektivních obtíží pacienta, nebylo vyšetření OCT indikováno. Krátkodobou fluktuaci CRT na OCT neprokázal ani Muqit a kol. (2013). Oh a kol. (2015) zaznamenal makulární edém u 11 očí ze 129 po provedení PRP v jednom sezení po 1 měsíci od provedení ošetření, 3 měsíce od ošetření makulární edém spontánně ustoupil u 5 z těchto 11 očí. Nagpal a kol. (2010) nepozoroval

ve svém souboru změnu makulární tloušťky ovlivněnou zvoleným typem ošetření ani změnu po ošetření. Předností hodnocení našeho souboru je zahrnutí pacientů jak s DME přítomným na začátku sledování (soubor A), tak těch bez DME (soubor B) a jejich následná izolovaná analýza. Takovéto uspořádání je zároveň bližší běžné klinické praxi. V souboru B naše výsledky považujeme za zcela srovnatelné s výše publikovanými údaji. V souboru A u nás došlo k poklesu tloušťky CRT, což přisuzujeme zároveň provedenému ošetření přítomného DME. Lze také předpokládat, že nemocní s již přítomným DME jsou na léčebné intervence citlivější a případné riziko zhroucení mikrocirkulace a následně vzestupu CRT bývá považováno za vyšší při provádění PRP v jednom sezení klasickými lasery právě u takovýchto nemocných. Zařazení těchto pacientů tak považujeme spíše jako faktor, který by mohl zhoršit výsledky v neprospěch provádění PRP v jednom sezení, což bylo naopak vyloučeno. Jistou slabinou by mohla být absence subanalýzy CRT v jednotlivých částech makuly, případně peripapilární tloušťky sítnice, tato vyšetření však nebývají rutinně prováděna.

Subjektivní vnímání ošetření pacienty bývá nezřídka opomíjeno a přehlíženo ve srovnání s anatomickými a funkčními výsledky léčby. Pro nemocné je však i toto hledisko důležité z hlediska navození důvěry mezi nemocným a lékařem a v konečném důsledku i úspěchu léčby. Mezi základní faktory patří vnímání bolesti během ošetření. Toto může být ovlivněno subjektivní variabilitou jedince, pohlavím, kulturními rozdíly, minulou zkušeností nebo hladinou úzkosti jednotlivých pacientů (Vaideanu a kol., 2006). V našem souboru jsme prokázali významný rozdíl ve vnímání bolestivosti ve prospěch nižšího vnímání bolestivosti inovačním ošetřením oproti klasickému ošetření. Na druhou stranu se mohou absolutní hodnoty tohoto rozdílu jevit jako překvapivě nízké v porovnání s dosaženými výsledky jiných autorů. Ti většinou prokázali, že vnímání bolestivosti je významně a prokazatelně nižší při používání vzorů a nízkých časů impulzů. Muqit a kol. (2010d) měl ve svém souboru 40 očí 24 pacientů, průměrná bolestivost byla 2,4 ve skupině ošetřených délkou impulzu 20 ms a 4,9 ve skupině ošetřených délkou impulzu 100 ms, Al-Hussainy a kol. (2008) zaznamenal hodnoty 1,4 a 5,11 resp. Modi a kol. (2009) zaznamenal průměrnou bolestivost 3,6 u nemocných ošetřených inovativně. Al-Hussainy a kol. zařadil do souboru také ischemické okluze kmene centrální žíly a oční ischemický syndrom, kde lze předpokládat nižší bolestivost ošetření. Modi a kol. neuvádějí, jakou používali čočku při ošetření, což může mít vliv na vnímání pacienta. Jisté disproporce s naší studií je možno vysvětlit tak, že zmínění autoři v iniciálním ošetření používali průměrně pouze 1500 stop (Muqit a kol., 2009). Tyto stopy pokryly zejména paracentrální oblasti a střední periferii sítnice, což pacienti snášejí velmi dobře. Při tzv. doplňkovém ošetře-

ni už bolest hodnocena nebyla, ovšem jakmile se přesune aplikace laserových stop do vzdálenější periferie, pacienti začínají bolest intenzivně vnímat. Toto je pak násobeno aplikací ve vzorech. Vzhledem k provádění aplikace celého ošetření v jednom sezení se pak nelze ošetření daleké periferie vyhnout. Pro vyhodnocení je pak důležité porovnání provedení celkového ošetření (a nikoliv jen jednotlivých neúplných sezení). Menší bolestivost při provedení ošetření pomocí vzorů, ale statisticky nevýznamnou v porovnání s klasickým ošetřením, pozoroval také Rüfer a kol. (2008). Významně menší bolestivost u laserového systému Pascal ve srovnání s konvenčním laserem pozoroval také Nagpal a kol. (2010) - průměrně 0,33 vs. 4,6. Jeho rozmezí u systému Pascal bylo velmi nízké (0 - 1), takové jsme nikde jinde v literatuře nezaznamenali. Zajímavé může být srovnání s ošetřením periferních degenerací sítnice, které provedl Lira a kol. (2010), kdy srovnával ošetření laserem zeleným (vlnová délka 532 nm) a infračerveným (vlnová délka 810 nm) světlem, kdy pozoroval v souboru průměrnou bolest 2,8 (SD 1,27, medián 2), respektive 5,07 (SD 1,36, median 5). Při porovnání ošetření o čase impulzu 30 ms nebyly pozorovány rozdíly mezi navigačním laserem a Pascalem, jen rozdíly mezi těmito přístroji a konvenčním laserem (1,6 +-1,42 vs. 2,4 +-2) (Chhablani a kol., 2014). Podobné výsledky zaznamenal Kernt při srovnání navigačního laseru ve srovnání s konvenčním laserem 1,6 (SD 1) vs. 4,4 (SD 1,8) (Kernt a kol., 2012).

Dalším parametrem, který je důležitý nejen pro pacienta, ale v důsledku i pro lékaře a zdravotnické zařízení, je časová náročnost provedení ošetření. Toto nabývá na významu zejména v souvislosti s věkovou distribucí nemocných s DR, která patří mezi nejčastější příčiny praktické slepoty v produktivním věku. Blumenkranz a kol. (2006) odhadoval čas k provedení 16 laserových stop během jedné aplikace a čas k provedení 36 stop během jedné aplikace s trváním impulzu 10 ms, 20 ms, 50 ms a 100 ms. Odhadl, že by pak bylo možné redukovat celkový čas ošetření 7 - 10 krát. V souboru 60 očí 30 pacientů byl medián času ošetření 7 min při PRP 1 a 29,7 min při PRP typu 4. Tyto časy závisí na erudici ošetřujícího, ale také na spolupráci pacienta. Jistou roli může také hrát tzv. učební křivka spolupráce při tomto ošetření z pohledu pacienta. Tyto faktory, které by případně mohly výsledek zkreslit, byly však eliminovány nastavením metodiky, kdy ošetření bylo provedeno jedním lékařem, byly porovnávány 2 oči jednoho pacienta a jako první bylo provedeno ošetření typu PRP 1. Tzn. že by případné ovlivnění vedlo spíše k falešně nižšímu pozorovanému rozdílu. Modi a kol. (2009) ve svém souboru pozoroval, že všechny časy ošetření byly kratší než 5 min, neuvádí však přesné časy. Nagpal a kol. (2010) prováděl PRP pomocí laseru Pascal a konvenčním laserem ve 2 sezeních, s průměrným časem ošetření 1,43 min, respektive 4,53 min na sezení. Muqit a

kol. (2010b) pozoroval ve srovnatelném souboru průměrný čas ošetření 5,04 min při ošetření v jednom sezení a 59,3 min při kompletním ošetření ve 3 sezeních. I u něj je čas inovačního ošetření nižší, ale na rozdíl od nás aplikoval průměrně pouze 1500 stop, což rozdíl může vysvětlovat. Pro srovnání uvádíme čas ošetření včetně plánování ošetření při použití laserového systému s využitím navigace, kdy byl pozorován čas 7 min 47s (+-3 min a 32s) při ošetření makuly (Ober a kol., 2013). Sheth a kol. (2011) uvádí, že procedura ošetření Pascalem trvá 1 - 3 min, ale přesné časy neuvádí. Zajímavé je srovnání trvání ošetření při porovnání navigačního laseru a Pascale, kdy bylo pozorováno u navigované PRP trvání 8 min a 5 s a u vzorové semiautomatické PRP 11 min 28 s (Chhablani a kol., 2014). Muraly a kol. (2011) pozoroval průměrný čas u ošetření PRP Pascalem 10,4 min a u konvenční fotokoagulace 29 min. Naše pozorované časy korespondují s výsledky prací jiných autorů, obecně je lze považovat za velmi nízké a významně nižší v případě inovačního ošetření. Medián času stráveného v ordinaci byl 62,5 min u PRP typu 1 a 265 min při PRP typu 4. Tyto časy mohou být zatíženy větší chybou, protože zahrnují více ovlivňujících faktorů než časy samotného ošetření a variabilita zde může být daleko větší. Mezi činitele, které výsledky mohou ovlivnit, vstupují rozdíly v organizaci personální, provozní i zvykové v jednotlivém zdravotnickém zařízení. Přesto je však rozdíl jednoznačně významný, kdy pouhá SD hodnot u PRP 4 se blíží samotnému mediánu u PRP typu 1. Tyto údaje nejsou běžně sledovány, ani nejsou publikovány v odborné literatuře. Medián celkového času, který nemocný využil k návštěvě lékaře, byl 3 h u PRP typu 1 a 13 h u PRP typu 4. Tyto časy mohou být zatíženy relativně největší variabilitou potenciálních činitelů, které je mohou ovlivnit. Mezi tyto činitele můžeme zařadit např. četné demografické charakteristiky dané populace, jako hustotu osídlení, dostupnost dopravy, příjmové charakteristiky cílové populace, sociální stav a další. Celkové časy nám pak podávají spíše obraz o dané situaci v regionu a charakteristice zdravotní péče u cílové populace než souvislost s konkrétním ošetřením. Na druhé straně je důležitá informace o rozdílu mezi typy ošetření, který je opět jednoznačně významný. Zároveň nám tato data podávají celistvý obrázek o celkové časové náročnosti ošetření pro jednotlivého nemocného. Je třeba zdůraznit, že u srovnávaných diagnóz bývají často postiženy obě oči, Varma a kol. (2004) uvádí ve své studii 66% přítomnost bilaterální DR. Leibowitz a kol. (1980) uvádí bilaterální nálezu okolo 50 %. V našem souboru bylo vždy jedno oko ošetřeno inovativním způsobem a druhé klasicky. V případě, že by byly skupiny souboru rozděleny dle pacientů a ne dle očí, lze předpokládat, že uvedené časy a rozdíly by byly ještě daleko významnější.

Parametrem, který nelze vždy spolehlivě kvantifikovat, je socioekonomická zátěž spojená s prováděním ošetření. Ovšem již řadu let existuje snaha o vyčíslení nákladů na péči vzhledem k její efektivitě - provedení tzv. cost-effectiveness analýzy - u jednotlivých diagnóz, oftalmologii nevyjímaje. Jedná se o metodu, která sbírá poznatky z lékařských studií, subjektivního vnímání obtíží nemocných a zahrnuje také ekonomické souvislosti léčby (Nováková a Rozsival, 2004). Javitt a kol. (1989) na základě analýzy výstupů DRS studie a úhrad péče v USA odhadli průměrnou cenu screeningu a PRP za tzv. ušetřený rok života se zachráněným zrakem (vyhnutí se slepotě) na osobu ve výši 966 USD (počítáno z dat v roce 1986, publikováno 1989). Pro srovnání pro rok 2003 byla cena 1 ušetřeného tzv. roku kvalitního života pro operaci katarakty v USA 2143 USD, ošetření DME laserovou mřížkou pak 4113 USD (Nováková a Rozsival, 2004). Smiddy (2007) pak pracuje s termínem cena za zachráněný řádek vidění, kde ji odhaduje na 594 USD pro PRP (ve srovnání 5458 USD pro DME laser) a cenu pro ušetřený řádek a rok pak odhaduje u PRP na 21 USD. Z prostého porovnání časových parametrů vyplývá nižší časová náročnost ošetření PRP v jednom sezení – jak při jednotlivé návštěvě, tak při celkovém ošetření. Potenciální další efekt z úspory času vyplývající by mohlo být rychlejší docílení léčebného efektu a překlenutí rizikového období pro vznik komplikací, toto jsme však neprokázali. Časový faktor ošetření a subjektivní vnímání ošetření také potenciálně poskytuje vyšší komfort pro lékaře i pacienta a dává mu příležitost ošetřit snáze i pacienty s horší spoluprací. Ve světle těchto dat z naší jednoduché analýzy vyplývá jednoznačný pozitivní socioekonomický efekt provádění ošetření v jednom sezení pro všechny 3 zapojené subjekty - tj. pacienta, poskytovatele zdravotní péče i plátce. Jedinou položkou, která může zvyšovat náklady u ošetření PRP typu 1, může být vyšší pořizovací cena přístroje, případně cena pronájmu či servisu. V budoucnosti by bylo přínosné pro zainteresované subjekty podrobit uvedené typy ošetření precizní farmakoeconomické analýze se zhodnocením všech možných ovlivňujících činitelů. Komplexní cost-effectiveness analýzu ani jednodušší vyhodnocení ekonomických nákladů provedené PRP v jednom sezení a více sezeních a analýzu porovnávající lasery využívající vzory s klasickými jsme v literatuře nenalezli. Z dostupných dat je patrný jednoznačný trend zvyšování prevalence jak diabetu, tak dalších onemocnění, která přispívají k tíži této choroby, je také zřejmý trend narůstání počtu osob trpících DR ve světě i v ČR (Kalvodová a kol., 2012). S tím lze očekávat potřebu hledat efektivnější a úspornější metody léčby.

V souboru A, kdy bylo vždy jedno oko ošetřeno inovativním způsobem a druhé oko standardním způsobem, bylo dosaženo u všech sledovaných očí srovnatelného efektu léčby -

stabilizace - v období do 6 měsíců po začátku laserové fotokoagulace sítnice. Naopak při dlouhodobém posouzení došlo ke stabilizaci nálezu u 40 očí 23 pacientů, tj. u 66,6 % ošetřených očí 77 % pacientů po provedení primoošetření na konci sledovacího období. V souboru B to bylo 84,6 % stabilizovaných očí. Rozdíl mezi těmito soubory může být způsoben vyšším podílem závažnějších forem DR zařazených v souboru A. V ETDRS studii došlo k progresi do vysoce rizikové PDR u očí, kde byla provedena časná plná PRP u 5 - 18 % po 3 letech a u 10 - 30 % po 7 letech sledování v jednotlivých skupinách (bez DME, méně závažná DR + DME, více závažná DR + DME) (ETDRS Research Group, 1991b). V DRS studii bylo po 1 roce sledování a po provedení 78,8 % ošetřených očí bez NV. NVD se vyvinuly u 7,5 % (3,8 % mírné NVD a 3,8 % střední nebo závažné NVD). U očí s mírnými NVE došlo k progresi NV u 22,8 % ze všech ošetřených očí. U očí se středními nebo závažnými NVE došlo k progresi u 16,6 % ošetřených očí. U očí s mírnými NVD došlo k progresi u 19,8 % očí. Progrese definovaná jako rozvoj vysoce rizikové PDR nastala u 8,5 % - 21,9 % ošetřených očí (DRS Research Group, 1978). Celkové procento očí v DRS studii s charakteristikami vysoce rizikové PDR bylo u ošetřených očí po 2 letech sledování 11 % z ošetřených očí (DRS Research Group, 1981c). Řehák a Karhan (1992) pozorovali ve svém souboru 44 očí alespoň stabilizaci (sanace + stabilizace) u 87 % očí. Chrapek a Řehák (2001) pozorovali ve svém souboru 122 očí 89 pacientů s průměrnou sledovací dobou 4,7 roku u 69 % očí tzv. sanaci (kompletní regresi choroby), stabilizaci u 21 % očí a selhání u 10 % očí. Z těchto dat usuzujeme, že riziko progrese či selhání bylo v našem souboru obdobné jako ve zmíněných velkých studiích. V našem souboru je relativně vysoký podíl pacientů, u kterých došlo k progresi, je v něm však zastoupeno vysokým podílem množství nemocných s vysoce rizikovou PDR. Také vzhledem k základnímu a přidruženým onemocněním a věkové struktuře souboru to nepovažujeme za mimořádné hodnoty, naopak za hodnoty, které lépe vypovídají o blízkosti souboru běžné klinické praxi. V souboru B nebyly pozorovány komplikace laserového ošetření. V souboru A došlo u 4 očí 2 pacientů k rozvoji komplikací (rozvoj VMTS, zhoršení mikrocirkulace v makule), které by mohly mít souvislost s provedením laserového ošetření, ovšem vzhledem k časovému odstupu vzniku těchto komplikací (vždy alespoň 6 měsíců po začátku laserové fotokoagulace) a vzhledem k tomu, že tyto komplikace byly vždy symetrické u jednotlivých pacientů, se jeví jako pravděpodobnější souvislost se základním onemocněním (diabetem, resp. diabetickou retinopatií). Zároveň nebyla prokázána výhoda či nevýhoda inovativního ošetření. U 2 očí jednoho pacienta došlo k nesouvisející komplikaci s laserovým ošetřením - progresi katarakty. Komplikace, které jsou popsány v literatuře a které mohou mít souvislost s agresivní konvenční laserovou fotokoagulací provedenou v jednom sezení, jsou choroidální

ablace, ablace ciliárního tělesa, exsudativní odchlípení sítnice nebo uzávěr komorového úhlu. Vzácnou komplikací pozorovanou po PRP provedené ve 2 sezeních laserem Pascal je centrální serózní chorioretinopatie (Yang a Park, 2013). Také byla pozorována progresse DME po provedení PRP v jednom sezení (Natesh a kol., 2011). Choroidální ablace je nálezem relativně častým, ale nedagnostikovaným, protože se upraví ad integrum spontánně (Doft a Blankenship, 1982; Yuki a kol., 1997). Sheth a kol. (2011) pozoroval u 666 ošetření PRP provedených systémem Pascal v naprosté většině v několika sezeních 2x retinální hemoragii a 2x choroidální ablací. Velez-Montoya a kol. (2010) publikoval data, kdy retrospektivně hodnotil přes 1301 laserových procedur, u 2 očí (0,17 %) pozoroval choroidální ablací a u 1 oka (0,07 %) serózní odchlípení sítnice, obě komplikace se upravily. Další komplikací, se kterou se setkal, bylo retinální krvácení (17 očí, 1,3 %), obešlo se bez následků. Tuto komplikaci zaznamenal také Modi a kol. (2009). Výše zmíněnou komplikaci jsme nepozorovali. Predilekčním místem, kde se vyskytuje, je vzdálená periferie, kde jednak klesá hustota RPE, a jednak dochází k distorzi obrazu vzhledem k optické kvalitě užívaných čoček. Pak je obtížnější přesná titrace výkonu a zaměření vzoru a zvyšuje se riziko ruptury RPE. I proto se jeví jako výhodnější v těchto situacích snížit plochu vzoru a v těchto lokalitách se pak blíží inováční fotokoagulace tradiční jednobodové. Stejně tak opacity v médiích ztěžují použití všech inovací tohoto systému. K poškození cév při náhodném zásahu nedochází vzhledem k charakteru krátkého impulzu a jeho nižší celkové energii, což lze porovnat s technikami laserové arteriolární konstriktce, kde je třeba užít vyšších energií k efektu (Řehák, 1993). Další zmíněné komplikace jsme v našem souboru nezaznamenali. Z hlediska stabilizace rizikových faktorů vzhledem k těžké ztrátě zraku dle DRS studie pozorovali Doft a Blankenship (1982) po 6měsíční sledovací době u 32 % pacientů ošetřených jak v jednom sezení, tak ve 3 sezeních konvenční fotokoagulací absenci regrese nebo progresi těchto faktorů. V našem souboru jsou tyto výsledky po 6 měsících zřetelně lepší, v konečném hodnocení jsou však obdobné (u 30 % očí ošetřených inováčním typem a 36,6 % očí ošetřených konvenčním laserem v souboru A došlo k progresi). Muqit a kol. (2011) pozoroval ve svém souboru po ošetření Pascalem v 8 % vznik DME bez souvislosti s ošetřením, selhání léčby dle našich kritérií pak až ve 22 %, kompletní regresi mírné až střední PDR v 67 - 75 % očí po zahrnutí iniciálního a doplňkového ošetření. Ve skupině PRP typ 1 je to u nás u očí s PDR 82 %. Rozdíly mezi ošetřením konvenčním způsobem a Pascalem nepozoroval ani Salman (2011). Chappelová a kol. (2012) pozorovala ve svém souboru se sledovací dobou 6 měsíců absenci regrese nebo progresi PDR - tj. selhání primoošetření až v 73 % očí ošetřených Pascalem vs. 34 % očí ošetřených konvenčním argonovým laserem. Procento sklivcové hemoragie bylo v jejím souboru 36,6 % u očí ošetřených Pasca-

lem vs. 24 % u očí ošetřených konvenčně. Při primoošetření však použila zřetelně nižší počet laserových stop (průměrně 1438) na ošetření, navíc měla v souboru pouze oči s charakteristikou vysoce rizikové PDR. Muraly a kol. (2011) pozoroval regresi choroby v 90 % případů ošetřených systémem Pascal po 1 měsíci a až 98 % případů po 6 měsících ve srovnání s konvenčním laserem (64 %, resp. 98 %). Ve svém souboru však použil průměrně 2795 stop u laseru Pascal oproti 1414 stopám u konvenčního laseru. Tím si vysvětlujeme i nízký počet pacientů, u kterých byl nucen ošetření doplnit (10 % v Pascal skupině a 28 % v konvenční skupině). Jistým nedostatkem může být nedostatečně či rozdílně definovaná stabilizace, sanace, progrese a komplikace ve výše uvedených pracích. V našem souboru je však zřetelně delší sledovací doba a vyšší počet sledovaných parametrů než ve zmiňovaných souborech. Počty očí jsou srovnatelné jako u výše uvedených autorů.

Za velmi důležitý považujeme fakt, že bylo dosaženo téměř identických parametrů stabilizace, progrese či selhání léčby bez ohledu na typ zvoleného ošetření u jednotlivých pacientů v našem souboru A. Podobně hodnotíme rozvoj komplikací - těch, které mají přímou souvislost se základním onemocněním, i těch, které jsou na něm nezávislé. Z toho usuzujeme, že efektivita ošetření ve smyslu klinického efektu obou použitých typů ošetření a rizika rozvoje komplikací je srovnatelná, zejména ze střednědobého až dlouhodobého hlediska (4 měsíce od ošetření až po 4 roky).

Klasická laserová fotokoagulace diabetického makulárního edému byla po dlouhá desetiletí zlatým standardem léčby této klinické jednotky, jejíž základy položila ETDRS studie. U časné fotokoagulace sítnice došlo u 5 % očí ke ztrátě 3 a více řádků po 1 roce, u 7 % očí po 2 letech a u 12 % po 3 letech. Zlepšení o 3 a více řádků tam bylo pozorováno u 3 % očí. ETDRS dále zkoumala ztlustění sítnice, které bylo pozorováno u 74 % očí s KSME na začátku léčby a pouze u 35 % ošetřených očí po časné a u 63 % očí po odložené fokální fotokoagulaci (ETDRS Research Group, 1985). V posledních letech byla účinnost laserové terapie srovnávána zejména s aplikací protilátek proti endoteliálnímu růstovému faktoru (anti-VEGF) do sklivce. Ve velkých randomizovaných studiích byla pozorována změna logMAR ve 12 měsících od -0,02 do 0,03 a pokles CRT od 57 do 103 μm po ošetření laserem. Zisk 3 a více řádků byl v uvedených studiích pozorován u 8 - 15% nemocných, ztráta 3 a více řádků u 4 - 10% nemocných (Berger a kol., 2015; Comyn a kol., 2014; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network a kol., 2012; Ishibashi a kol., 2015; Mitchell a kol., 2011). Uvedené výsledky považujeme za srovnatelné s našim pozorováním. Podobné závěry vyplývají ze studie porovnávající tzv. modifikovaný ETDRS protokol a tzv. mírnou makulární mřížku (změna do

+0,02 logMAR a pokles o 49 - 88 μm) (Writing Committee for the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network a kol., 2007). Při využití mikropulsního diodového laseru byla změna NKZO během sledovací doby +0,13 logMAR (Luttrull a kol., 2005). Efektivita laseru s využitím nízkého času impulzu i vzorů má potenciál na nižší riziko vzniku jizvy a kolaterálního poškození tkání (Bolz a kol., 2010; Muqit a kol., 2010c). V posledních letech byly také publikovány práce o použití laserů s nižšími časy impulzů a vzorů u diabetické retinopatie a DME. Tyto práce však buď měly za cíl popsat morfologické změny na sítnici, nebo měly výrazně méně pacientů, kratší sledovací dobu a méně zkoumaných parametrů [Jain a kol., 2010; Lavinsky a kol., 2014; Muqit a kol., 2010c; Modi a kol., 2009; Sheth a kol., 2011]. Při použití vzorů v makule jsme nepozorovali žádné komplikace, nicméně v některých případech nebylo možno použít celý makulární vzor najednou jednak z důvodů horší spolupráce pacientů a vyššího rizika iatrogenního poškození nemocného, jednak kvůli nesymetrickému makulárnímu edému, kdy bylo obtížné vytitrovat výkon nutný k vytvoření stopy. Případná časová úspora je v tomto případě také minimální. Během ošetření jsme nepozorovali žádné komplikace charakteru zástřelů do foveoly nebo ruptury cév, RPE, krvácení v makulární oblasti apod. V literatuře je tzv. stabilizace při použití konvenčních laserů hodnocena zejména ve vztahu ke zrakové ostrosti. Stabilizaci zrakové ostrosti i stabilizaci choroby vzhledem k naší definici, která v našem souboru činila 78,6 %, však považujeme za porovnatelný údaj, který odpovídal pozorovaným zkušenostem jiných autorů (Boguszaková a kol., 1994; Bresnick, 1986; McDonald a Schatz, 1985; Olk, 1986). Např. Řehák a kol. (2004) pozoroval ve svém souboru 111 očí stabilizaci zrakové ostrosti 74 – 78 % v průběhu 1 - 5 let od zahájení fotokoagulace sítnice. Zlepšení o 2 a více řádků za 2 roky pozoroval u 17 % očí. Srovnatelných výsledků je možno dosáhnout tzv. podprahovými lasery či selektivními lasery (Sanghvi a kol., 2008). Jistou slabinou práce by mohla být absence subanalýzy výsledků léčby fokálního a difúzního DME. V našem souboru výrazně převažoval difúzní DME a tak výsledky odpovídají spíše léčbě tohoto typu DME. K validní analýze nemocných s fokálním DME by pak bylo třeba více nemocných zařazených do souboru s tímto typem DME.

Výhody laserového systému Pascal při diabetickém makulárním edému však celkově hodnotíme jako výrazně limitované z několika důvodů. Případné riziko poškození tkání při neúmyslném poškození centra foveoly může být vyšší, zatímco časová úspora oproti aplikaci po jednom bodě je v tomto případě zanedbatelná. Zároveň se hůře titruje potřebná energie vzhledem k nestejně tloušťce sítnice jak ve fyziologickém stavu, tak v oblasti nepravidelného difúzního makulárního edému. Dále je třeba se vyvarovat aplikace laserových bodů do oblastí tvrdých exsudátů či krvácení, což je často při použití vzoru nemožné. Zůstává tak „pouze“

výhoda nízkého času impulzu. Hlavním limitujícím faktorem však je vyšší účinnost nitroočních farmak využívaných v oblasti makulárních chorob, které již i v některých doporučených postupech zařadily laserovou terapii až jako metodu druhé a další volby nebo případně do kombinace (Ghanchi a kol., 2013; American Academy of Ophthalmology Retina/Vitreous Panel, 2014). Uspokojivou efektivitu při ošetření DME laserem lze očekávat pouze při ošetření fokálního DME s počáteční dobrou zrakovou ostroší. Na tomto místě je však zásadní uvést, že laserová fotokoagulace sítnice u DME již dnes není považována za metodu první volby u difuzního DME (Ghanchi a kol., 2013; American Academy of Ophthalmology Retina/Vitreous Panel, 2014). Tu naopak v současnosti nahradila farmakoterapie pomocí jednak steroidů - často depotních (např. dexamethasonu nebo fluocinolonu) - a zejména anti-VEGF látek - ranibizumabu, afliberceptu a bevacizumabu. U těchto preparátů je možno očekávat po zahájení léčby nejen stabilizaci zrakové ostroší i nálezu, ale zejména zlepšení funkční i klinické (Studnička a kol., 2013; Rajendram a kol., 2012). Pacienti zařazení do našeho souboru byli ošetřeni iniciálně laserem proto, že léčba nitroočními farmaky v době zařazení do souboru nebyla pro tyto pacienty dostupná. Celkově však lze jednoznačně vyvodit, že samotná laserová fotokoagulace laserem s využitím vzorů a nižším časem impulzu v současné době nepřináší významný benefit jak ve srovnání s konvenčními lasery, tak zejména s farmakoterapií.

Jistou slabinou souboru může být absence subanalýz efektivit ošetření jednotlivých podskupin diagnóz (PDR mírná vs. PDR vysoce riziková apod.) tak, jak to uvádějí někteří autoři. Na druhou stranu při celkovém počtu očí se jeví prezentace těchto výsledků komplexně jako vhodnější. Také by bylo vhodné srovnat systém Pascal s jinými systémy maticových laserů, případně jeho srovnání s navigačním laserem, kde zatím není k dispozici příliš dat, ale ukazuje se, že navigační laser má jisté výhody v přesnějším zacílení stop v periferii a větší uniformitě a homogenitě stop (Chhablani a kol., 2014).

PRP je léčebná modalita, která není rezervována jen pro tradiční cévní choroby sítnice a jejich komplikace, ale také pro určité vzácné choroby, jako je Ealesova choroba, případně komplikace u dermatomyozitidy apod. (Rencová a kol., 2001). I zde vidíme předpoklad efektivit inovací systému vzorů a nízkého času. O výhodnosti PRP prováděné vzory a nízkým časem používaných laserů jsou již četné zmínky v literatuře, nicméně s výjimkou britské Royal College of Ophthalmology zatím nejsou tyto poznatky implementovány do doporučených postupů odborných společností (Ghanchi a kol., 2013; Kalvodová a kol., 2012).

V budoucnu vidíme potenciál ke srovnání efektivit ošetření inovačních typů laserů také s jinými léčebnými modalitami, zejména v kombinaci s anti-VEGF preparáty podávanými nitroočně (Nicholson a Schachat, 2010). Dosavadní zkušenosti ukazují, že podání anti-VEGF

samostatně nebo v kombinaci s PRP má jednoznačně pozitivní vliv u očí rezistentních či refrakterních k PDR, u agresivních forem PDR nebo u nově diagnostikované PDR (Tremolada a kol., 2012).

8. Závěry

Laserová fotokoagulace sítnice je zlatým standardem léčby u diabetické retinopatie po dlouhá desetiletí. Řada studií, které položily základ pro současné terapeutické postupy, byla provedena v minulém století. Tyto studie nereflektují technické inovace laserových přístrojů, které se objevily v posledním desetiletí. Laserová fotokoagulace sítnice u diabetiků pomocí laserů s nízkými časy impulzů a s použitím vzorů je v literatuře relativně málo popsána, soubory jsou buď malé, porovnávají izolované charakteristiky nemocných, nebo srovnávají různé typy diagnóz.

V disertační práci je komplexně zpracována problematika laserové fotokoagulace za využití technických inovací laserů v unikátním souboru u nemocných s diabetickou retinopatií a diabetickým makulárním edémem jak samostatně, tak ve srovnání s konvenční laserovou fotokoagulací.

8.1 Nejlepší korigovaná zraková ostrost

Provedením panretinální laserové fotokoagulace sítnice s použitím vzorů a impulzů o řádově nižších časech během jedné až dvou léčebných epizod bylo dosaženo stabilizace NKZO u velmi závažné pokročilé NPDR a u PDR, změna NKZO po této intervenci byla nevýznamná během sledovací doby 4 – 12 měsíců, zlepšení NKZO nenastalo. Toto bylo prokázáno u nemocných jak s přítomností DME, tak s nepřítomností DME. Dále jsme prokázali, že stabilizace i změna NKZO po provedení PRP byla srovnatelná s konvenčně prováděnou PRP.

Provedením laserové fotokoagulace DME s použitím vzorů a impulzů o řádově nižších časech vedlo u nemocných s DME ke stabilizaci a zlepšení NKZO (průměrně o 1 řádek ETDRS optotypů), u 5 % nemocných ke zlepšení až o 3 řádky ETDRS optotypů během sledovací doby 4 – 18 měsíců. Vliv na NKZO byl srovnatelný jako u konvenční fotokoagulace sítnice.

8.2 Centrální tloušťka sítnice

Po provedení panretinální laserové fotokoagulace sítnice s použitím vzorů a impulzů o řádově nižších časech během jedné až dvou léčebných epizod byla centrální retinální tloušťka stabilní u velmi závažné pokročilé NPDR a u PDR bez přítomnosti DME. Pokud byl zároveň

přítomen DME, nastal významný pokles CRT během sledovací doby 4 – 12 měsíců. Stabilizace i změna CRT po provedení PRP byla srovnatelná s konvenčně prováděnou PRP.

Po provedení laserové fotokoagulace DME s použitím vzorů a impulzů o řádově nižších časech došlo u nemocných s DME k významnému snížení CRT během sledovací doby 4 – 18 měsíců. Vliv na CRT byl srovnatelný jako u konvenční fotokoagulace sítnice.

8.3 Efektivita ošetření a komplikace

Provedením panretinální laserové fotokoagulace sítnice s použitím vzorů a impulzů o řádově nižších časech během jedné až dvou léčebných epizod bylo dosaženo stabilizace klinického nálezu u velmi závažné pokročilé NPDR a u PDR u 70 % očí s přítomností DME a u 85 % očí bez přítomnosti DME, během sledovací doby 6 – 48 měsíců. Stabilizace klinického nálezu byla po provedení PRP srovnatelná s konvenčně prováděnou PRP.

Po provedení laserové fotokoagulace DME s použitím vzorů a impulzů o řádově nižších časech došlo u 79 % nemocných očí s DME ke stabilizaci klinického nálezu během sledovací doby 6 – 48 měsíců. Stabilizace klinického nálezu byla srovnatelná s konvenčně prováděnou fotokoagulací.

Po provedení PRP nebo ošetření DME s použitím vzorů a impulzů o řádově nižších časech během jedné až dvou léčebných epizod nebyly pozorovány žádné komplikace typu choroidální ablace, serozní amoce sítnice, změlčení nebo uzávěru komorového úhlu, zhoršení makulárního edému po provedení PRP, zhoršení vidění v období do 4 měsíců po provedení ošetření. U 2 nemocných došlo po provedení PRP ke vzniku komplikací (1x vitreomakulární trakční syndrom, 1x ischemická makulopatie) v období mezi 6 – 12 měsícem od provedení intervence. U těchto nemocných došlo k identickým komplikacím také na druhém oku po konvenčně provedené PRP. Jiné komplikace nebyly pozorovány v průběhu sledovací doby 6 – 12 měsíců od počátku ošetření.

8.4 Bolestivost

Provedení panretinální laserové fotokoagulace sítnice s použitím vzorů a impulzů o řádově nižších časech během jedné léčebné epizody u velmi závažné pokročilé NPDR a u PDR bylo vnímáno jako významně méně bolestivé než provedení konvenční fotokoagulace sítnice. Na stupnici bolestivosti bylo hodnoceno průměrnou hodnotou 3,3 na rozdíl od konvenčně prováděné fotokoagulace, která byla hodnocena průměrnou hodnotou 3,9.

8.5 Časová náročnost ošetření

Provedení panretinální laserové fotokoagulace sítnice s použitím vzorů a impulzů o řádově nižších časech během jedné léčebné epizody bylo významně kratší než provedení konvenční PRP ve všech porovnávaných parametrech. Trvalo průměrně 8 min, na rozdíl od 29 min u konvenční PRP. Významně kratší byl také čas, který nemocný strávil v ordinaci (průměrně 74 min) a který vyčerpal návštěvou lékaře (průměrně 3,2 h) oproti konvenčně provedené PRP (272 min, 13,5 h). Významně kratší byl také celkový čas vyčerpaný nemocným a jeho doprovodem (v absolutní hodnotě i počet jednotlivých dnů) ve srovnání s konvenční fotokoagulací.

V disertační práci bylo prokázáno, že ošetření pomocí technických inovací je z hlediska funkční, anatomické i klinické efektivity zcela srovnatelné s klasickou fotokoagulací sítnice. Naopak nebylo prokázáno, že by takové ošetření přinášelo v těchto parametrech lepší výsledky.

Bylo však prokázáno, že je možné provádět kompletní PRP během jedné léčebné epizody a toto ošetření je bezpečné a méně bolestivé.

Zásadním poznatkem je pak skutečnost, že při zachování výše uvedených parametrů je možné zkrátit provedení celého ošetření a potenciálně uspořit významné prostředky všem subjektům, které se v procesu péče objevují. Tento faktor je velmi významný zejména vzhledem k velmi vysokému absolutnímu i relativnímu podílu nemocných, kteří pokročilými formami DR trpí a jejichž počet bude vzhledem k demografickému vývoji narůstat. Z těchto důvodů je žádoucí zařazení provádění kompletní PRP během jedné až dvou léčebných epizod do doporučených postupů péče.

9. Použitá literatura

AARBERG, T. M. Jr., BERGSTROM, C. S., HICKNER, Z. J. a LYNN, M. J., 2008. Long-term results of primary transpupillary thermal therapy for the treatment of choroidal malignant melanoma. *Br J Ophthalmol*. 92(6):741-746.

AL-HUSSAINY, S., DODSON, P. M. a GIBSON, J. M., 2008. Pain response and follow-up of patients undergoing panretinal laser photocoagulation with reduced exposure times. *Eye (Lond)*. 22(1):96-9.

AMERICAN ACADEMY OF OPHTHALMOLOGY RETINA PANEL, 2008. Preferred Practice Pattern® Guidelines. Diabetic Retinopathy. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology. [online]. c2008, [cit. 2008-09-09]. Dostupné z:

<<http://www.aao.org/ppp>>

AMERICAN ACADEMY OF OPHTHALMOLOGY RETINA/VITREOUS PANEL, 2014. Preferred Practice Pattern® Guidelines. Diabetic Retinopathy. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology. [online]. c2014, [cit. 2015-03-03]. Dostupné z:

<<http://www.aao.org/ppp>>

ARON-ROSA, D., ARON, J. J., GRIESEMANN, M. a THYZEL, R., 1980. Use of the neodymium-YAG laser to open the posterior capsule after lens implant surgery: a preliminary report. *J Am Intraocul Implant Soc*. 6(4):352-354.

AUTRATA, R., HOLOUŠOVÁ, M. a ŘEHŮŘEK, J. Kryoterapie a fotokoagulace v léčbě ROP, 2002. *Cesk Slov Oftalmol*. 58(1):30-5.

BARBAZETTO, I. A., LEE, T. C., ROLLINS, I. S., CHANG, S. a ABRAMSON, D. H., 2003. Treatment of choroidal melanoma using photodynamic therapy. *Am J Ophthalmol*. 135:898-9.

BASOV, N. G. a PROKHOROV, A. M., 1954. Application of molecular rays to radiospectroscopic studies of the rotational spectra of molecules [v ruštině]. *Zh Eksp Teor Fiz Pis'ma Red*. 27:431-438.

BASOV, N. G., DANILYCHEV, V. A. a POPOV, Y. M. a KHODKEVICH, D. D., 1970. *Zh Eksp Teor Fiz Pis'ma Red*. 12, 473

BECKMAN, H. a SUGAR, H. S., 1973. Laser iridectomy therapy of glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 90(6):453-455.

BERGER, A., SHEIDOW, T., CRUESS, A. F., ARBOUR, J. D., COURSEAU, A. a DE TAKACSY, F., 2015. Efficacy/safety of ranibizumab monotherapy or with laser versus laser monotherapy in DME. *Can J Ophthalmol*. 50(3):209-16.

BLABLA, J., JOHN, J. a JELÍNKOVÁ, A., 1965. O některých předpokladech použití laseru k fotokoagulaci sítnice. *Cesk Oftalmol.* 21(4):281-91.

BLUMENKRANZ, M. S., YELLACHICH, D., ANDERSEN, D. E., WILTBERGER, M. W., MORDAUNT, D., MARCELLINO, G. R. a PALANKER, D., 2006. Semiautomated patterned scanning laser for retinal photocoagulation. *Retina.* 26(3):370-376.

BOGUSZAKOVÁ, J. a ŠÍBLOVÁ, O., 1984. K profylaktickému užití argonového laseru při riziku odchlípení sítnice. *Cesk Oftalmol.* 40(5):272-5.

BOGUSZAKOVÁ, J., DOLEŽALOVÁ, J., GAJDOŠÍKOVÁ, Z. a BRICHOVÁ, M., 1994. Diabetická makulopatie. *Cesk Oftalmol.* 50 Suppl:S12-8.

BOLZ, M., KRIECHBAUM, K., SIMADER, C., DEAK, G., LAMMER, J., TREU, C., SCHOLDA, C., PRÜNTE, C. a SCHMIDT-ERFURTH, U.; DIABETIC RETINOPATHY RESEARCH GROUP VIENNA, 2010. In vivo retinal morphology after grid laser treatment in diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 117(3):538-44.

BRANCH VEIN OCCLUSION STUDY GROUP, 1986. Argon laser scatter photocoagulation for prevention of neovascularization and vitreous hemorrhage in branch vein occlusion. A randomized clinical trial. Branch Vein Occlusion Study Group. *Arch Ophthalmol.* 104(1):34-41.

BRESNICK, G. H., 1986. Diabetic macular edema. A review. *Ophthalmology.* 93(7):989-97.

BRIGDES, W. B., 1964. Laser oscillation in singly ionized argon invisible spectrum. *Appl Phys Lett.* 4:128.

BRINKMANN, R., SCHÜLE G., NEUMANN, J., FRAMME, C., PÖRKSEN, E., ELSNER, H., THEISEN-KUNDE, D., ROIDER, J. a BIRNGRUBER, R., 2006. Selective retina therapy: methods, technique, and online dosimetry. *Ophthalmologe.* 103(10):839-49. [v němčině]

BRINKMANN, R. a BIRNGRUBER, R., 2007. Selective Retina Therapy (SRT). *Z Med Phys.* 17(1):6-22. [v němčině]

CENTRAL RETINAL VEIN BYPASS STUDY GROUP, 2010. The Central Retinal Vein Bypass Study: a trial of laser-induced chorioretinal venous anastomosis for central retinal vein occlusion. *Ophthalmology.* 117(5):954-65.

CENTRAL VEIN OCCLUSION STUDY GROUP, 1995. A randomized clinical trial of early panretinal photocoagulation for ischemic central vein occlusion. The Central Vein Occlusion Study Group N report. *Ophthalmology.* 102(10):1434-44.

CZERNY, V., 1867. Ueber Blendung der Netzhaut durch Sonnenlicht. *Ber Wien Acad Wiss.* 1867; 56:2. [v němčině]

COMYN, O., SIVAPRASAD, S., PETO, T., NEVEU, M. M., HOLDER, G. E., XING, W., BUNCE, C. V., PATEL, P. J., EGAN, C. A., BAINBRIDGE, J. W. a HYKIN, P. G., 2014. A randomized trial to assess functional and structural effects of ranibizumab versus laser in diabetic macular edema (the LUCIDATE study). *Am J Ophthalmol.* 157(5):960-70.

DANIELESCU, C. a CHISELIȚĂ, D., 2010. Panretinal photocoagulation with or without focal photocoagulation - the effect on central retinal thickness. *Oftalmologia.* 54(2):99-103. [v rumunštině]

DIABETIC RETINOPATHY CLINICAL RESEARCH NETWORK, ELMAN, M. J., QIN, H., AIELLO, L. P., BECK, R. W., BRESSLER, N. M., FERRIS, F. L., GLASSMAN, A. R., MATURI, R. K. a MELIA, M., 2012. Intravitreal ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: three-year randomized trial results. *Arch Ophthalmol.* 130(11):2312-8.

DOFT, B. H. a BLANKENSHIP, G. W., 1982. Single versus multiple treatment sessions of argon laser panretinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology.* 89:772e9.

DONALDSON, M. J., LIM, L., HARPER, C. A., MACKENZIE, J. G. a CAMPBELL, W., 2005. Primary treatment of choroidal amelanotic melanoma with photodynamic therapy. *Clin Experiment Ophthalmol.* 33:548-9.

EARLY TREATMENT DIABETIC RETINOPATHY STUDY RESEARCH GROUP, 1985. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. *Arch Ophthalmol.* 103(12):1796-806.

EARLY TREATMENT DIABETIC RETINOPATHY STUDY RESEARCH GROUP, 1987a. Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 2. *Ophthalmology.* 94(7):761-774.

EARLY TREATMENT DIABETIC RETINOPATHY STUDY RESEARCH GROUP, 1987b. Techniques for scatter and local photocoagulation treatment of diabetic retinopathy: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report no. 3. *Int Ophthalmol Clin.* 27(4):54-264.

EARLY TREATMENT DIABETIC RETINOPATHY STUDY RESEARCH GROUP, 1991a. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study design and baseline patient characteristics. ETDRS report number 7. *Ophthalmology.* 98(5 Suppl):741-56.

EARLY TREATMENT DIABETIC RETINOPATHY STUDY RESEARCH GROUP, 1991b. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology*. 98(5 Suppl):766-85.

EINSTEIN, A., 1917. On the quantum mechanics of radiation. *Phys Z*. 18:121-128. [v němčině]

ERTAN, A., KAMBUROGLU, G. a BAHADIR, M., 2006. Intacs insertion with the femtosecond laser for the management of keratoconus: One- year results. *J Cataract Refract Surg*. 32:2039–2042.

FARID, M., KIM, M. a STEINERT, R. F., 2007. Results of penetrating keratoplasty performed with a femtosecond laser zigzag incision: Initial report. *Ophthalmology*. 114:2208–2212.

FRIEDMAN, N. J., PALANKER, D. V., SCHUELE, G., ANDERSEN, D., MARCELLINO, G., SEIBEL, B. S., BATTLE, J, FELIZ, R, TALAMO, J. H., BLUMENKRANZ, M. S. a CULBERTSON, W. W., 2011. Femtosecond laser capsulotomy. *J Cataract Refract Surg*. 37:1189–1198.

GASS, J. D., 1971. Photocoagulation of macular lesions. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*. 75(3):580-608.

GASS, J. D. a OYAKAWA, R. T., 1982. Idiopathic juxtafoveolar retinal telangiectasis. *Arch Ophthalmol*. 100: 769-80.

GHANCHI, F.; DIABETIC RETINOPATHY GUIDELINES WORKING GROUP, 2013. The Royal College of Ophthalmologists' clinical guidelines for diabetic retinopathy: a summary. *Eye (Lond)*. 27(2):285-7.

GORDON, J. P., ZEIGER, H. J. a TOWNES, C. H., 1954. Molecular microwave oscillator and new hyperfine structure in the microwave spectrum of Nh_3 . *Phys Rev*. 95:282-284.

HAN, D. P., LEWIS, H., WILLIAMS, G. A., MIELER, W. F., ABRAMS, G. W. a AARBERG, T. M., 1987. Laser photocoagulation in the acute retinal necrosis syndrome. *Arch Ophthalmol*. 105:1051-4.

CHALAM, K. V., MURTHY, R. K., BRAR, V., RADHAKRISHNAN, R., KHETPAL, V. a GROVER, S., 2012. Evaluation of a Novel, Non Contact, Automated Focal Laser with Integrated (NAVILAS) Fluorescein Angiography for Diabetic Macular Edema. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 19(1):158-62.

CHANG, J. S. a SMIDDY, W. E., 2014. Cost-effectiveness of retinal detachment repair. *Ophthalmology*. 121(4):946-51.

CHAPPELOW, A. V., TAN, K., WAHEED, N. K. a KAISER, P. K., 2012. Panretinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy: pattern scan laser versus argon laser. *Am J Ophthalmol.* 153(1):137-42.e2.

CHHABLANI, J., MATHAI, A., RANI, P., GUPTA, V., AREVALO, J. F. a KOZAK, I., 2014. Comparison of conventional pattern and novel navigated panretinal photocoagulation in proliferative diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 55(6):3432-8.

CHOPDAR, A., 1978. Retinal telangiectasis in adults: fluorescein angiographic findings and treatment by argon laser. *Br J Ophthalmol.* 62:243-250

CHRAPEK, O. a ŘEHÁK, J., 2001. Naše zkušenosti v léčbě proliferativní diabetické retinopatie argonovým laserem. *Cesk Slov Oftalmol.* 57(4):244-9.

ISHIBASHI, T., LI, X., KOH, A., LAI, T. Y., LEE, F. L., LEE, W. K., MA, Z., OHJI, M., TAN, N., CHA, S. B., SHAMSAZAR, J. a YAU, C. L., 2015. The REVEAL Study: Ranibizumab Monotherapy or Combined with Laser versus Laser Monotherapy in Asian Patients with Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology.* 2015 May 13. pii: S0161-6420(15)00121-9.

IVERS, R. Q., MITCHELL, P. a CUMMING, R. G., 2000. Visual function tests, eye disease and symptoms of visual disability: a population-based assessment. *Clin Experiment Ophthalmol.* 28(1):41-7.

JAIN, A., BLUMENKRANZ, M. S., PAULUS, Y., WILTBERGER, M. W., ANDERSEN, D. E., HUIE, P., PALANKER, D., 2008. Effect of pulse duration on size and character of the lesion in retinal photocoagulation. *Arch Ophthalmol.* 126(1):78-85.

JAIN, A., COLLEN, J., KAINES, A., HUBSCHMAN, J. P. a SCHWARTZ, S., 2010. Short-duration focal pattern grid macular photocoagulation for diabetic macular edema: four-month outcomes. *Retina.* 30(10):1622-6.

JAVITT, J. C., CANNER, J. K. a SOMMER, A., 1989. Cost effectiveness of current approaches to the control of retinopathy in type I diabetics. *Ophthalmology.* 96(2):255-64.

JOHN, J., 1978. Význam preventivní fotokoagulace. *Cesk Oftalmol.* 34(1):45-50.

JOHN, J., 1980. Výsledky fotokoagulace u některých cévních afekcí sítnice. *Cesk Oftalmol.* 36(4): 239-42.

JOHN, J., 1981. Léčba diabetické retinopatie koagulací světlem. *Cesk Oftalmol.* 37(1): 24-33

JUHASZ, T., LOESEL, F. H., KURTZ, R. M., HORVATH, C., BILLE, J. F. a MOUROU, G., 1999. Corneal refractive surgery with femtosecond lasers. *IEEE J Select Topics Quantum Electron.* 5:902-910.

KALVODOVÁ, B., SOSNA, T., REHÁK, J., KOLÁŘ, P., ERNEST, J., PITROVÁ, Š., PELIKÁNOVÁ, T., KVAPIL, M. a SKRHA, J., 2012. Doporučené postupy pro diagnostiku a léčbu diabetické retinopatie. *Cesk Slov Oftalmol.* 68(6):236-41.

KALVODOVÁ, B., 2013. Současný stav diagnostiky a screeningu diabetické retinopatie a diabetického makulárního edému. *Vnitr Lek.* 59(3):182-6.

KAREL, I., KADLECOVÁ, V. a OTRADOVEC, J., 1973. Fotokoagulace Hippelovy angiomatózy sítnice ve fluoroangiografickém obraze. *Cesk Oftalmol.* 29(5):358-62.

KAREL, I., 1980. Koagulace argonovým laserem v profylaxi odchlípení sítnice. *Cesk Oftalmol.* 36(1):1-6.

KERNT, M., CHEUTEU, R., VOUNOTRYPIDIS, E., HARITOGLOU, C., KAMPIK, A., ULBIG, M. W. a NEUBAUER, A. S., 2011. Focal and panretinal photocoagulation with a navigated laser (NAVILAS®). *Acta Ophthalmol.* 89(8):e662-4.

KERNT, M., CHEUTEU, R. E., CSERHATI, S., SEIDENSTICKER, F, LIEGL, R. G., LANG, J., HARITOGLOU, C., KAMPIK, A., ULBIG, M. W. a NEUBAUER, A. S., 2012. Pain and accuracy of focal laser treatment for diabetic macular edema using a retinal navigated laser (Navilas). *Clin Ophthalmol.* 6:289-96.

KERNT, M., ULBIG, M., KAMPIK, A. a NEUBAUER, A. S., 2013. [Navigated retinal laser therapy]. *Ophthalmologe.* 110(8):776-82. [v němčině]

KIM, J. J., IM J. C., SHIN, J. P., KIM, I. T. a PARK, D. H., 2014. One-year follow-up of macular ganglion cell layer and peripapillary retinal nerve fibre layer thickness changes after panretinal photocoagulation. *Br J Ophthalmol.* 98(2):213-7.

KOLÁŘ, P., 2013. Patofyziologie diabetické retinopatie. *Vnitr Lek.* 59(3):173-6.

KOVANIC, P., 1984a. Gnostical Theory of Individual Data. *Problems Control Inform Theory.* 13(4):259-274.

KOVANIC, P., 1984b. Gnostical Theory of Individual Data. *Problems Control Inform Theory.* 13(5):303-319.

KOVANIC, P., 1984c. Gnostical Theory of Individual Data. *Problems Control Inform Theory.* 13(6):383-399.

KOH, H. J., CHENG, L., KOSOBUCKI, B. a FREEMAN, W. R., 2007. Prophylactic intraoperative 360 degrees laser retinopexy for prevention of retinal detachment. *Retina.* 27(6):744-9.

KOZAK, I., OSTER, S. F., CORTES, M. A., DOWELL, D., HARTMANN, K., KIM J. S. a FREEMAN, W. R., 2011. Clinical evaluation and treatment accuracy in diabetic macular edema using navigated laser photocoagulator NAVILAS. *Ophthalmology.* 118(6):1119-24.

- KRASNOV, M. M., 1974. Q-switched laser goniopuncture. *Arch Ophthalmol.* 92(1):37-41.
- LAVINSKY, D., SRAMEK, C., WANG, J., HUIE, P., DALAL, R., MANDEL, Y. a PALANKER, D., 2014. Subvisible retinal laser therapy: titration algorithm and tissue response. *Retina.* 34(1):87-97.
- LEAVER, P. a WILLIAMS, C., 1979. Argon laser photocoagulation in the treatment of central serous retinopathy. *Br J Ophthalmol.* 63(10):674-677.
- LEE, S. B., YUN, Y. J., KIM, S. H. a KIM, J. Y., 2010. Changes in macular thickness after panretinal photocoagulation in patients with severe diabetic retinopathy and no macular edema. *Retina.* 30(5):756-60.
- LEIBOWITZ, H. M., KRUEGER, D. E., MAUNDER, L. R., MILTON, R. C., KINI, M. M., KAHN, H. A., NICKERSON, R. J., POOL, J., COLTON, T. L., GANLEY, J. P., LOEWENSTEIN, J. I. a DAWBER, T. R., 1980. The Framingham Eye Study monograph: An ophthalmological and epidemiological study of cataract, glaucoma, diabetic retinopathy, macular degeneration, and visual acuity in a general population of 2631 adults, 1973-1975. *Surv Ophthalmol.* 24(Suppl):335-610.
- L'ESPERANCE, F. A. Jr., 1968. An ophthalmic argon laser photocoagulation system: design, construction, and laboratory investigations. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 66:827-904.
- L'ESPERANCE, F. A. Jr., 1969. The treatment of ophthalmic vascular disease by argon laser photocoagulation. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol.* 73(6):1077- 1096.
- L'ESPERANCE, F. A. Jr., 1971. Argon and ruby laser photocoagulation of disciform macular disease. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol.* 75(3):609-628.
- L'ESPERANCE, F. A., 1975. *Ocular photocoagulation. A stereoscopic atlas.* St.Louis. CV Mosby Company. 215-22.
- LIRA, R. P., NASCIMENTO, M. A., ARIETA, C. E., DE CARVALHO, K. M. a SILVA, V. B., 2010. Pain perception at laser treatment of peripheral retinal degenerations with green and infrared wavelengths. *Am J Ophthalmol.* 50(5):726-730.
- LITTLE, H. L., ZWENG, H. C. a PEABODY, R. R., 1970. Argon laser slit-lamp retinal photocoagulation. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol.* 74(1):85-97.
- LITTLE, H. L., 1985. Treatment of proliferative diabetic retinopathy. Long-term results of argon laser photocoagulation. *Ophthalmology.* 92(2):279-83.
- LUBATSCHOWSKI, H., SCHUMACHER, S., WEGENER, A., FROMM, M., OBERHEIDE, U., HOFFMANN, H. a GERTEN, G., 2009.[fs-Lentotomy: presbyopia rever-

sal by generating gliding planes inside the crystalline lens]. *Klin Monbl Augenheilkd.* 226(12):984-90. [v němčině]

LUTTRULL, J. K., MUSCH, D. C. a MAINSTER, M. A., 2005. Subthreshold diode micropulse photocoagulation for the treatment of clinically significant diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol.* 89(1):74-80.

LUTTRULL, J. K., MUSCH, D. C. a SPINK, C. A., 2008. Subthreshold diode micropulse panretinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy. *Eye (Lond).* 22(5):607-12.

LUTTRULL, J. K. a DORIN, G., 2012. Subthreshold diode micropulse laser photocoagulation (SDM) as invisible retinal phototherapy for diabetic macular edema: a review. *Curr Diabetes Rev.* 8(4):274-84.

MACULAR PHOTOCOAGULATION STUDY GROUP, 1982. Argon laser photocoagulation for senile macular degeneration: results of a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol.* 100(6):912-918.

MAIMAN, T. H., 1960. Stimulated optic radiation in ruby. *Nature.* 187:493-494

MAŠEK, P., NĚMČANSKÝ, J. a CHOLEVÍK, D., 2015. Operace katarakty v ČR 2014. In: *13. mezinárodní kongres ČSRKCH: Sborník abstrakt.* Zlín: B/P/P Bořek Procházka, 30.

MCDONALD, H. R. a SCHATZ, H., 1985. Grid photocoagulation for diffuse macular edema. *Retina.* 5(2):65-72.

MEYER-SCHWICERATH, G., 1960. *Light Coagulation.* St Louis, MO: CV Mosby Company.

MCGRAND, J. C., 1970. Photocoagulation in Coats' disease. *Trans Ophthalmol Soc UK.* 90:47-56.

MITCHELL, P., BANDELLO, F., SCHMIDT-ERFURTH, U., LANG, G. E., MASSIN, P., SCHLINGEMANN, R. O., SUTTER, F., SIMADER, C., BURIAN, G., GERSTNER, O. a WEICHSELBERGER, A., 2011. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 118(4):615-25.

MODI, D., CHIRANAND, P. a AKDUMAN, L., 2009. Efficacy of patterned scan laser in treatment of macular edema and retinal neovascularization. *Clin Ophthalmol.* 3:465-70.

MUQIT, M. M., GRAY, J. C., MARCELLINO, G. R., HENSON, D. B., YOUNG, L. B., PATTON, N., CHARLES, S. J., TURNER, G. S., DICK, A. D. a STANGA, P. E., 2010a.

In vivo laser-tissue interactions and healing responses from 20- vs 100-millisecond pulse Pascal photocoagulation burns. *Arch Ophthalmol*. 128(4):448-55.

MUQIT, M. M., MARCELLINO, G. R., HENSON, D. B., YOUNG, L. B., PATTON, N., CHARLES, S. J., TURNER, G. S. a STANGA, P. E., 2010b. Single-session vs multiple-session pattern scanning laser panretinal photocoagulation in proliferative diabetic retinopathy: The Manchester Pascal Study. *Arch Ophthalmol*. 128(5):525-33.

MUQIT, M. M., GRAY, J. C., MARCELLINO, G. R., HENSON, D. B., YOUNG, L. B., PATTON, N., CHARLES, S. J., TURNER, G. S. a STANGA, P. E., 2010c . Barely visible 10-millisecond pascal laser photocoagulation for diabetic macular edema: observations of clinical effect and burn localization. *Am J Ophthalmol*. 149(6):979-986.e2.

MUQIT, M. M., MARCELLINO, G. R., GRAY, J. C., MCLAUCHLAN, R., HENSON, D. B., YOUNG, L. B., PATTON, N., CHARLES, S. J., TURNER, G. S. a STANGA, P. E., 2010d. Pain responses of Pascal 20 ms multi-spot and 100 ms single-spot panretinal photocoagulation: Manchester Pascal Study, MAPASS report 2. *Br J Ophthalmol*. 94(11):1493-8.

MUQIT, M. M., MARCELLINO, G. R., HENSON, D. B., YOUNG, L. B., TURNER, G. S. a STANGA, P. E., 2011b. Pascal Panretinal Laser Ablation and Regression Analysis in Proliferative Diabetic Retinopathy Manchester Pascal Study Report 4. *Eye*. 25(11):1447-1456.

MUQIT, M. M., YOUNG, L. B., MCKENZIE, R., JOHN, B., MARCELLINO, G. R., HENSON, D. B., TURNER, G. S. a STANGA, P. E., 2013. Pilot randomised clinical trial of Pascal TargETEd Retinal versus variable fluence PANretinal 20 ms laser in diabetic retinopathy: PETER PAN study. *Br J Ophthalmol*. 97(2):220-7.

MURALY, P., LIMBAD, P., SRINIVASAN, K. a RAMASAMY, K., 2011. Single session of Pascal versus multiple sessions of conventional laser for panretinal photocoagulation in proliferative diabetic retinopathy: a comparative study. *Retina*. 31(7):1359-65.

NAGPAL, M., MARLECHA, S. a NAGPAL, K., 2010. Comparison of laser photocoagulation for diabetic retinopathy using 532-nm standard laser versus multispot pattern scan laser. *Retina*. 30(3):452-8.

NAGPAL, M.P., VIDEKAR, R. P. a NAGPAL, K. M., 2012. Factors having implications on re-retinal detachments after silicone oil removal. *Indian J Ophthalmol*. 60(6):517-20.

NAGY, Z. Z., 2014. New technology update: femtosecond laser in cataract surgery. *Clin Ophthalmol*. 8:1157-67.

NATESH, S., RANGANATH, A., HARSHA, K., YADAV, N. K. a BHUJANG, B. S., 2011. Choroidal detachment after PASCAL photocoagulation. *Can J Ophthalmol.* 46(1):91.

NICHOLSON, B. P. a SCHACHAT, A. P., 2010. A review of clinical trials of anti-VEGF agents for diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 248(7):915-30.

NOVÁKOVÁ, D. a ROZSÍVAL, P., 2004. Evidence based medicine, cost-effectiveness analýza v oftalmologii. *Cesk Slov Oftalmol.* 60(5):335-41.

OBER, M. D., KERNT, M., CORTES, M. A. a KOZAK, I., 2013. Time required for navigated macular laser photocoagulation treatment with the Navilas. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 251(4):1049-53.

OH, J. H., KIM, S. W., KWON, S. S., OH, J. a HUH, K., 2015. The change of macular thickness following single-session pattern scan laser panretinal photocoagulation for diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 253(1):57-63.

OLK, R. J., 1986. Modified grid argon (blue-green) laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 93(7):938-50.

PALANKER, D. V., BLUMENKRANZ, M. S., ANDERSEN, D., WILTBERGER, M., MARCELLINO, G., GOODING, P., ANGELEY, D., SCHUELE, G., WOODLEY, B., SIMONEAU, M., FRIEDMAN, N. J., SEIBEL, B., BATTLE, J., FELIZ, R., TALAMO, J. a CULBERTSON, W., 2010. Femtosecond laser-assisted cataract surgery with integrated optical coherence tomography. *Sci Transl Med.* 2(58):58ra85.

PALANKER, D., LAVINSKY, D., BLUMENKRANZ, M. S. a MARCELLINO, G., 2011. The impact of pulse duration and burn grade on size of retinal photocoagulation lesion: implications for pattern density. *Retina.* 31(8):1664-9.

PALLIKARIS, I. G., PAPATZANAKI, M. E., SIGANOS, D. S. a TSILIMBARIS, M. K., 1991. A corneal flap technique for laser in situ keratomileusis: human studies. *Arch Ophthalmol.* 109(12):1699-1702.

PARROZZANI, R., BOCCASSINI, B., DE BELVIS, V., RADIN, P. P. a MIDENA, E., 2009. Long-term outcome of transpupillary thermotherapy as primary treatment of selected choroidal melanoma. *Acta Ophthalmol.* 87(7):789-792.

PATZ, A., MAUMENEE, A. E. a RYAN, S. J., 1971. Argon laser photocoagulation: advantages and limitations. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol.* 75(3):569-579.

PAULUS, Y. M., JAIN, A., GARIANO, R. F., STANZEL, B. V., MARMOR, M., BLUMENKRANZ, M. S. a PALANKER, D., 2008. Healing of retinal photocoagulation lesions. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 49(12):5540-5.

PAULUS, Y. M., JAIN, A., NOMOTO, H., SRAMEK, C., GARIANO, R. F., ANDERSEN, D., SCHUELE, G., LEUNG, L. S., LENG, T. a PALANKER, D., 2011. Selective retinal therapy with microsecond exposures using a continuous line scanning laser. *Retina*. 31(2):380-8.

PELOSINI, L., HAMILTON, R., MOHAMED, M., HAMILTON, A. M. a MARSHALL, J., 2013. Retina rejuvenation therapy for diabetic macular edema: a pilot study. *Retina*. 33(3):548-58.

PEYMAN, G. A., SALZANO, T. C. a GREEN, J. L. Jr., 1981. Argon endolaser. *Arch Ophthalmol*. 99(11):2037-2038.

PLATO, 2006. *Phaedo*. JowettB, trans.Lawrence. KS:Digireads.comPublishing..

POLLACK, J. S., KIM, J. E., PULIDO, J. S. a BURKE, J. M., 1998. Tissue effects of subclinical diode laser treatment of the retina. *Arch Ophthalmol*. 116(12):1633-9.

POR, Y. M., CHENG, J. Y., PARTHASARATHY, A., MEHTA, J. S. a TAN, D. T., 2008. Outcomes of femtosecond laser-assisted penetrating keratoplasty. *Am J Ophthalmol*. 145:772–774.

PRICE, F. W. Jr., PRICE, M. O., 2008. Femtosecond laser shaped penetrating keratoplasty: One-year results utilizing a top-hat configuration. *Am J Ophthalmol*. 145:210–214.

RABINOWITZ, Y. S., LI, X., IGNACIO, T. S. a MAGUEN, E., 2006. Intacs inserts using the femtosecond laser compared to the mechanical spreader in the treatment of keratoconus. *J Refract Surg*. 22:764 –771.

RAJENDRAM, R., FRASER-BELL, S., KAINES, A., MICHAELIDES, M., HAMILTON, R. D., ESPOSTI, S. D., PETO, T., EGAN, C., BUNCE, C., LESLIE, R. D. a HYKIN, P. G., 2012. A 2-year prospective randomized controlled trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy (BOLT) in the management of diabetic macular edema: 24-month data: report 3. *Arch Ophthalmol*. 130(8):972-9.

RENCOVÁ, E., HRNČÍŘ, Z. a BRADNA, P., 2001. Retinopatie při dermatomyozitidě. *Cesk Slov Oftalmol*. 57(3):204-8.

ROBERTS, T. V., LAWLESS, M., BALI, S. J., HODGE, S. a SUTTON, G., 2013. Surgical outcomes and safety of femtosecond laser cataract surgery: a prospective study of 1500 consecutive cases. *Ophthalmology*. 120:227–233.

ROIDER, J., MICHAUD, N. A., FLOTTE, T. J. a BIRNGRUBER, R., 1992. Response of the retinal pigment epithelium to selective photocoagulation. *Arch Ophthalmol*. 110(12):1786-1792.

ROIDER, J., HILLENKAMP, F., FLOTTE, T., BIRNGRUBER, R., 1993. Microphotocoagulation: selective effects of repetitive short laser pulses. *Proc Natl Acad Sci USA*. 90(18):8643-8647.

RÜFER, F., FLÖHR, C. M., POERKSEN, E. a ROIDER, J., 2008. [Retinal laser coagulation with the pattern scanning laser--report of first clinical experience]. *Klin Monbl Augenheilkd*. 225(11):968-72. [v němčině]

ŘEHÁK, J. a KARHAN, J., 1992. Naše zkušenosti v léčbě proliferativní diabetické retinopatie argonovým laserem. *Cesk Oftalmol*. 48(6):440-6.

ŘEHÁK, J., 1993. Venózní okluze sítnice. 3. Perspektiva arteriolární konstriktce. *Cesk Oftalmol*. 49(3):151-4.

ŘEHÁK, J., CHRAPEK, O., PRACHAŘOVÁ, Z. a GBELCOVÁ, M., 2004. Naše zkušenosti v léčbě diabetické makulopatie. *Cesk Slov Oftalmol*. 60(2):112-7.

SALMAN, A. G., 2011. Pascal laser versus conventional laser for treatment of diabetic retinopathy. *Saudi J Ophthalmol*. 25(2):175-9.

SANGHVI, C., MCLAUCHLAN, R., DELGADO, C., YOUNG, L., CHARLES, S. J., MARCELLINO, G. a STANGA, P. E., 2008. Initial experience with the Pascal photocoagulator: a pilot study of 75 procedures. *Br J Ophthalmol*. 92(8):1061-4.

SEILER, T. a WOLLENSAK, J., 1991. *Ophthalmology*. 98(8):1156-63.

SHETH, S., LANZETTA, P., VERITTI, D., ZUCCHIATTI, I., SAVORGNANI, C. a BANDELLO, F., 2011. Experience with the Pascal® photocoagulator: an analysis of over 1,200 laser procedures with regard to parameter refinement. *Indian J Ophthalmol*. 59(2):87-91.

SHIELDS, C. L., SHIELDS, J. A., PEREZ, N., SINGH, A. D. a CATER, J., 2002. Primary transpupillary thermotherapy for small choroidal melanoma in 256 consecutive cases: outcomes and limitations. *Ophthalmology*. 109:225-34.

SHIMURA, M., YASUDA, K., NAKAZAWA, T., KANO, T., OHTA, S. a TAMAI, M., 2003. Quantifying alterations of macular thickness before and after panretinal photocoagulation in patients with severe diabetic retinopathy and good vision. *Ophthalmology*. 110(12):2386-94.

SKOUMALOVÁ, S. a BOGUSZAKOVÁ, J., 1999. Kavernózní hemangiom sítnice asociovaný s intracerebrálním v 33letém pozorování. *Cesk Slov Oftalmol*. 55(5):316-22.

SLETTEN, K. R., YEN, K. G., SAYEGH, S., LOESELL, F., ECKHOFF, C., HORVATH, C., MEUNIER, M., JUHASZ, T. a KURTZ, R. M., 1999. An in vivo model of femtosecond laser intrastromal refractive surgery. *Ophthalmic Surg Lasers*. 30:742-749.

SMIDDY, W. E., 2007. Relative cost of a line of vision in age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 114(5):847-54.

SOSNA, T., BOUČEK, P. a FIŠER, I., 2001: *Diabetická retinopatie*. J. Cendelín. Praha 2001. 255.

SRINIVASAN, R., WYNNE, J. J. a BLUM, S. E., 1983. Far-UV photoetching of organic material. *Laser Focus*. 19(May):62-66.

STEINERT, R. F., IGNACIO, T. S. a SARAYBA, M. A., 2007. “Top-hat”-shaped penetrating keratoplasty using the femtosecond laser. *Am J Ophthalmol*. 143:689–691.

STUDNIČKA, J., LÁŠTICOVÁ, M., SOSNA, T., ROZSÍVAL, P. a ŠMAHELOVÁ, A., 2013. Diabetický makulární edém z pohledu oftalmologa a diabetologa. *Postgraduální medicína*. 15(4):376-80

THE DIABETIC RETINOPATHY STUDY RESEARCH GROUP, 1976. Preliminary report on effects of photocoagulation therapy. The Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Am J Ophthalmol*. 1976 Apr;81(4):383-96.

THE DIABETIC RETINOPATHY STUDY RESEARCH GROUP, 1978. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy. The second report of diabetic retinopathy study findings. *Ophthalmology*. 85:82-105.

THE DIABETIC RETINOPATHY STUDY RESEARCH GROUP, 1981a. Design, methods, and baseline results. Diabetic Retinopathy Study (DRS) Report Number 6. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2: 210-226.

THE DIABETIC RETINOPATHY STUDY RESEARCH GROUP, 1981b. A modification of the Airlie House classification of diabetic retinopathy. Diabetic Retinopathy Study (DRS) Report Number 7. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 21(1 Pt 2):1-226.

THE DIABETIC RETINOPATHY STUDY RESEARCH GROUP, 1981c. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy. Clinical application of Diabetic Retinopathy Study (DRS) findings, DRS Report Number 8. The Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology*. 88(7):583-600.

TEICHMANN, I., TEICHMANN, K. D. A FECHNER, P. U., 1976. Glaucoma operation with the argon laser. *Eye Ear Nose Throat Mon*. 55(6):58-62.

TREMOLADA, G., DEL TURCO, C., LATTANZIO, R., MAESTRONI, S., MAESTRONI, A., BANDELLO, F. a ZERBINI, G., 2012. The Role of Angiogenesis in the Development of Proliferative Diabetic Retinopathy: Impact of Intravitreal Anti-VEGF Treatment. *Exp Diabetes Res*. 728325.

TREUMER, F., KLETTNER, A., BALTZ, J., HUSSAIN, A. A., MIURA, Y., BRINKMANN, R., ROIDER, J. a HILLENKAMP, J., 2012. Vectorial release of matrix metalloproteinases (MMPs) from porcine RPE-choroid explants following selective retina therapy (SRT): towards slowing the macular ageing process. *Exp Eye Res.* 97(1):63-72.

TURATI, M., GIL-CARRASCO, F., MORALES, A., QUIROZ-MERCADO, H., ANDERSEN, D., MARCELLINO, G., SCHUELE, G. a PALANKER, D., 2010. Patterned laser trabeculoplasty. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* 41(5):538-545.

VAIDEANU, D., TAYLOR, P., MCANDREW, P., HILDRETH, A., DEADY, J. P., STEEL, DH, 2006. Double masked randomised controlled trial to assess the effectiveness of paracetamol in reducing pain in panretinal photocoagulation. *Br J Ophthalmol.* 90(6):713–717.

VARMA, R., TORRES, M., PEÑA F., KLEIN, R. a AZEN, S. P.; Los Angeles Latino Eye Study Group, 2004. Prevalence of diabetic retinopathy in adult Latinos: the Los Angeles Latino eye study. *Ophthalmology.* 111(7):1298-306.

VELEZ-MONTOYA, R., GUERRERO-NARANJO, J. L., GONZALES-MIJARES, C. C., FROMOW-GUERRA, J., MARCELLINO, G. R., QUIROZ-MERCADO, H. a MORALES-CANTÓN, V., 2010. Pattern scan laser Photocoagulation: safety and complications, experience after 1301 consecutive cases. *Br J Ophthalmol.* 94(6):720-4.

WISE, J. B. a WITTER, S. L., 1979. Argon laser therapy for open-angle glaucoma: a pilot study. *Arch Ophthalmol.* 97(2):319-322.

WOOD, J. P., SHIBEEB, O., PLUNKETT, M., CASSON, R. J. a CHIDLOW, G., 2013. Retinal damage profiles and neuronal effects of laser treatment: comparison of a conventional photocoagulator and a novel 3-nanosecond pulse laser. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 54(3):2305-18.

WRIGHT, C. H. G., BARRET, S. F., FERGUSON, R. D., RYLANDER, H. G. III. a WELCH, A. J., 2000. Initial in vivo results of a hybrid retinal photocoagulation system. *J Biomed Opt.* 5(1):56-61.

WRITING COMMITTEE FOR THE DIABETIC RETINOPATHY CLINICAL RESEARCH NETWORK, FONG, D. S., STRAUER, S. F., AIELLO, L. P., BECK, R. W., CALLANAN, D. G., DANIS, R. P., DAVIS, M. D., FEMAN, S. S., FERRIS, F., FRIEDMAN, S. M., GARCIA, C. A., GLASSMAN, A. R., HAN, D. P., LE, D., KOLLMAN, C., LAUER, A. K., RECCHIA, R. M. a SOLOMON, S. D., 2007. Comparison of the modified Early Treatment Diabetic Retinopathy Study and mild macular grid laser photocoagulation strategies for diabetic macular edema. 119, *Arch Ophthalmol.* 125(4):469-80.

YAMAKAWA, M., NOZAKI, M., SATO, R., MORITA, H., YOSHIDA, M. a OGU-
RA, Y., 2014. [Comparison of outcomes of conventional laser versus pascal laser for diabetic
retinopathy]. *Nihon Ganka Gakkai Zasshi*. 118(4):362-7.[v japonštině]

YANG, H. S. a PARK, S. H., 2013. Exacerbation of central serous chorioretinopathy
following PASCAL photocoagulation. *Can J Ophthalmol*. 48(3):e42-3.

YE, H., JIN, C., ZHONG, X., TIAN, Z. a LIN, W., 2011. Pattern scan laser photoco-
agulator on retinopathy: an Antal clinical application summary. *Eye Sci*. 26(2):70-4.

YUKI, T., KIMURA, Y., NANBU, S., KISHI, S. a SHIMIZU, K., 1997. Ciliary body
and choroidal detachment after laser photocoagulation for diabetic retinopathy. A high-
frequency ultrasound study. *Ophthalmology*. 104:1259e64.

ZARET, M. M., BREININ, G. M., SCHMIDT, H., RIPPS, H., SIEGEL, I. M. a SO-
LON, L. R., 1961. Ocular lesions produced by an optical maser (laser). *Science*. 134:1525-
1526.

ZHANG, J. J., SUN, Y., HUSSAIN, A. A. a MARSHALL, J., 2012. Laser-mediated
activation of human retinal pigment epithelial cells and concomitant release of matrix metal-
loproteinases. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 53(6):2928-37.

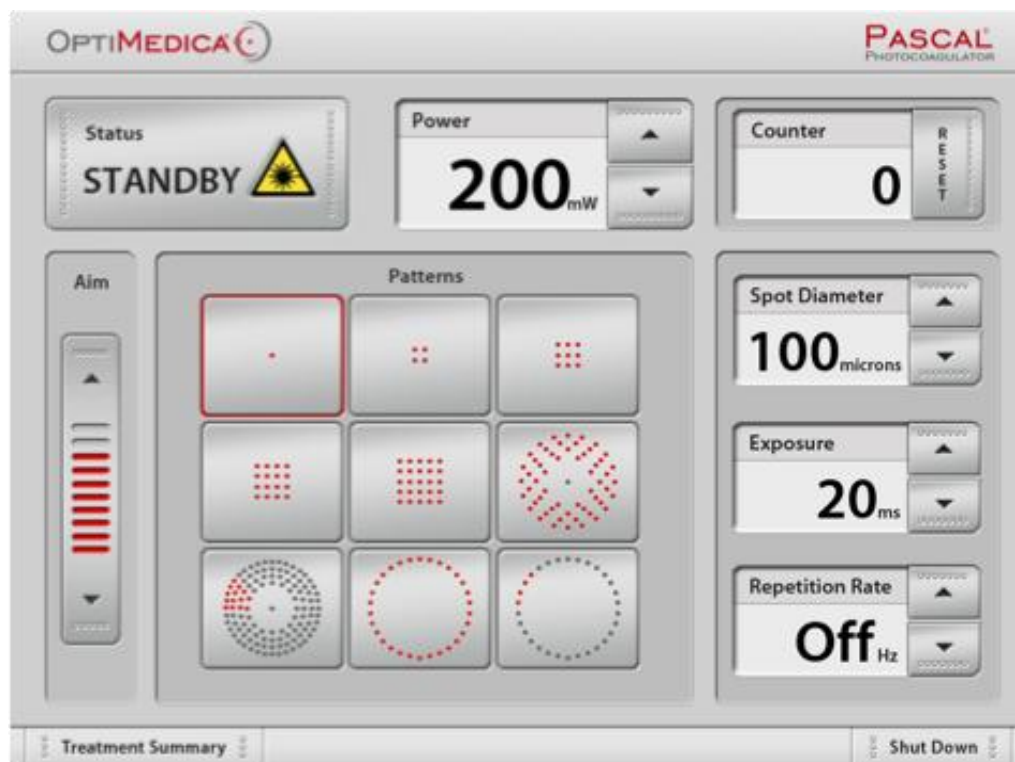
ZWENG, H. C. a LITTLE, H. L., 1977. *Argon Laser Photocoagulation*. St Louis,
MO: CV Mosby Company.

ZWENG, H. C., LITTLE, H. L. a PEABODY, R. R., 1968. Laser photocoagulation of
macular lesions. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*. 72(3):377-388.

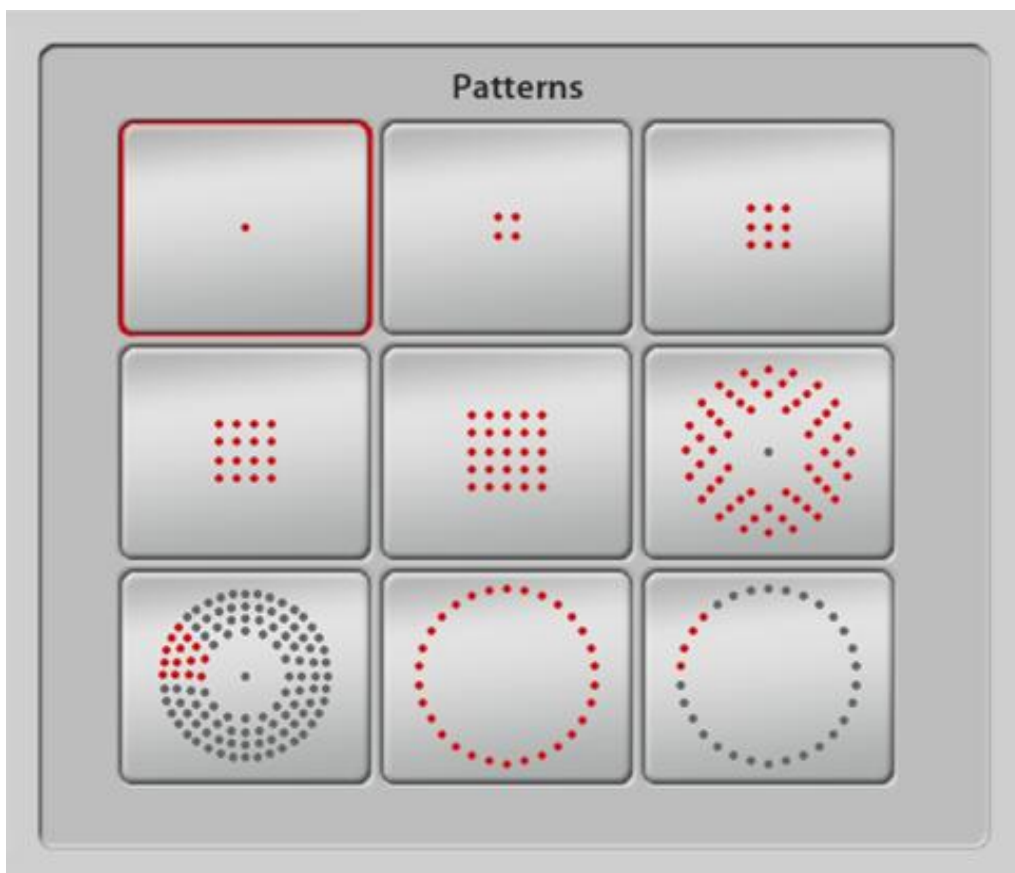
10. Obrazová příloha



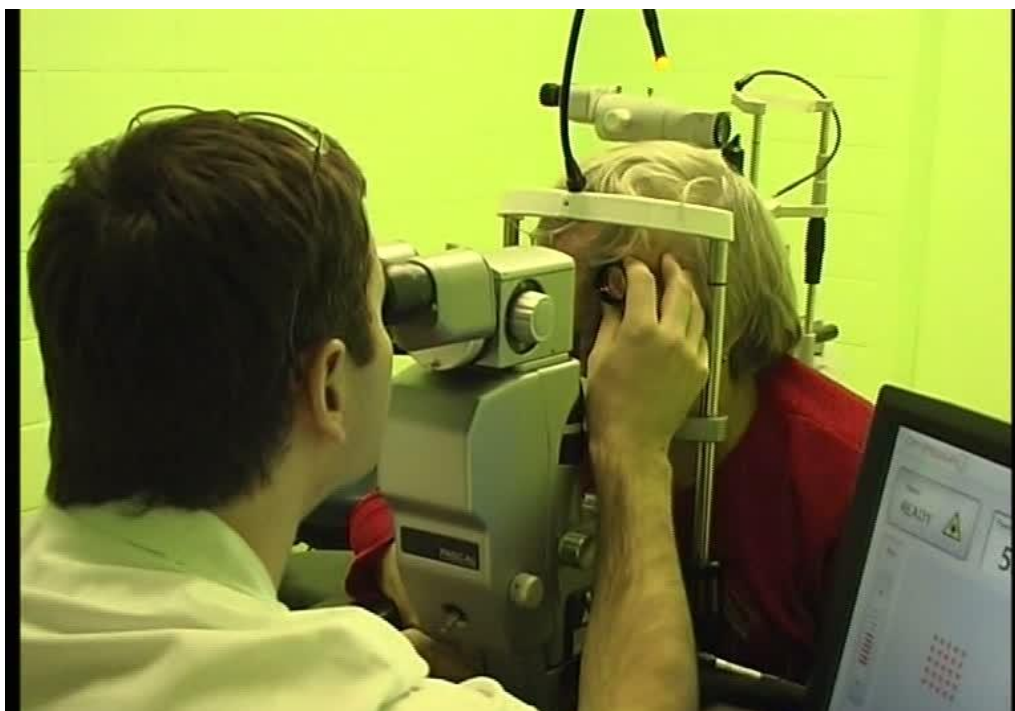
Obr. 25 Laserový systém Pascal (převzato od Topcon Medical Laser Systems, Inc.)



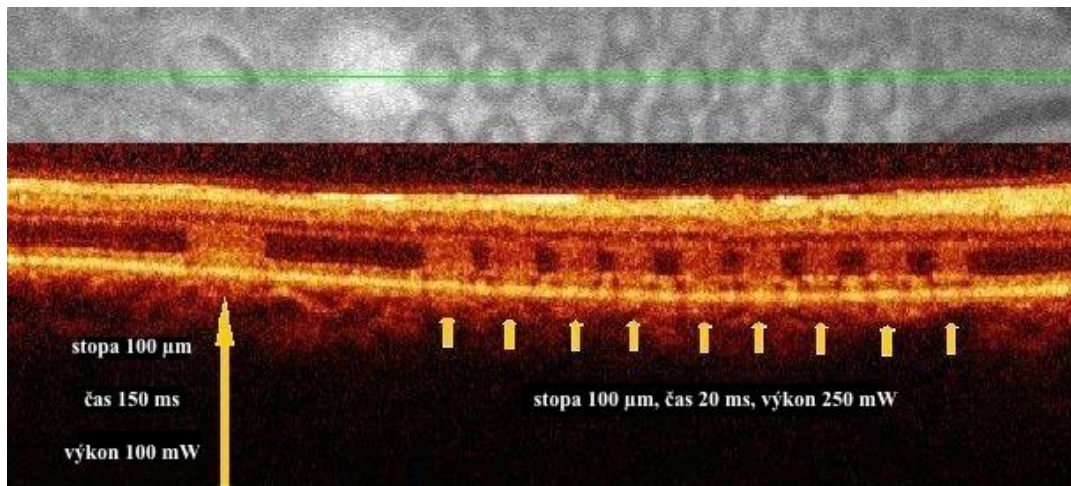
Obr. 26 Dotyková ovládací plocha laserového systému Pascal



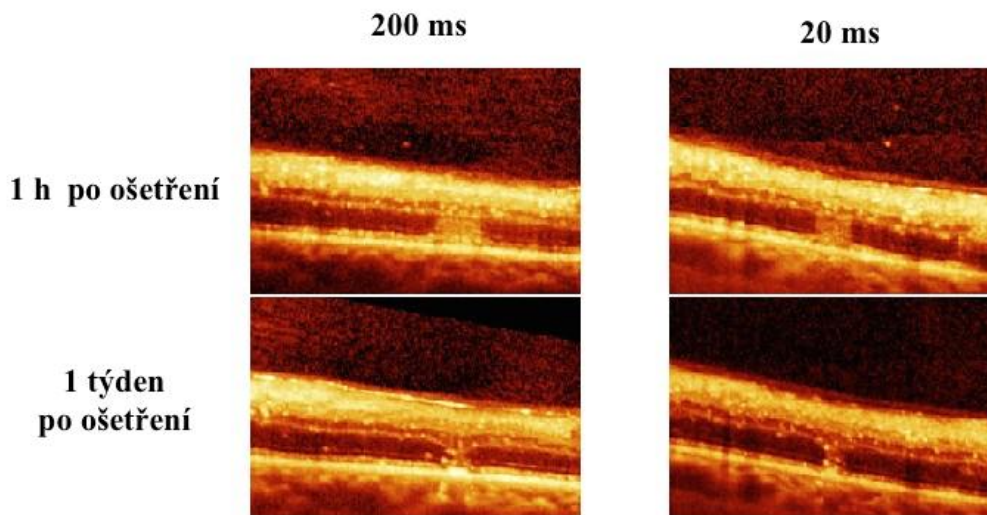
Obr. 27 Detail dotkového displeje laserového systému Pascal



Obr. 28 Ošetření nemocného laserovým systémem Pascal



Obr. 29 Zobrazení laserových stop po ošetření na OCT s různými časy impulzů



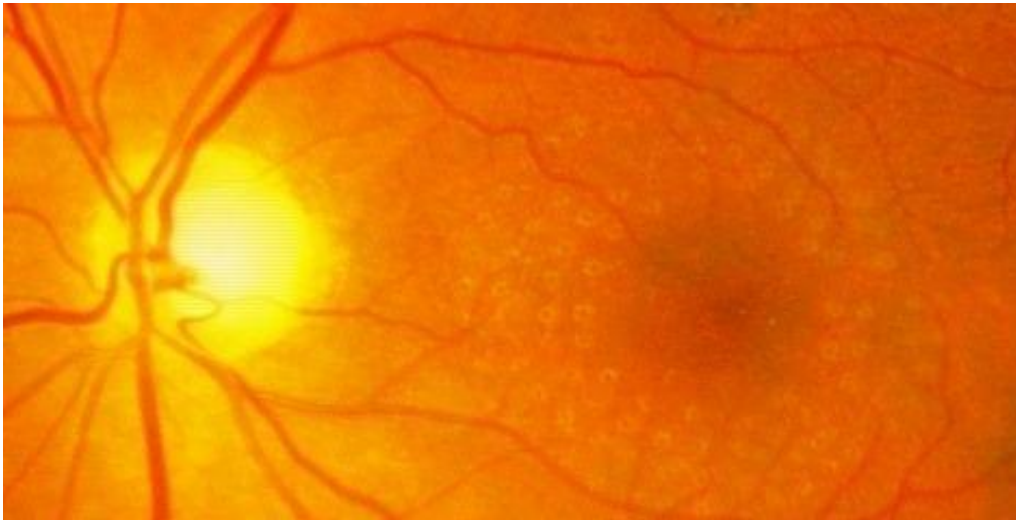
Obr. 30 Porovnání vývoje na sítnici na OCT po ošetření fotokoagulací s různými časy impulzů



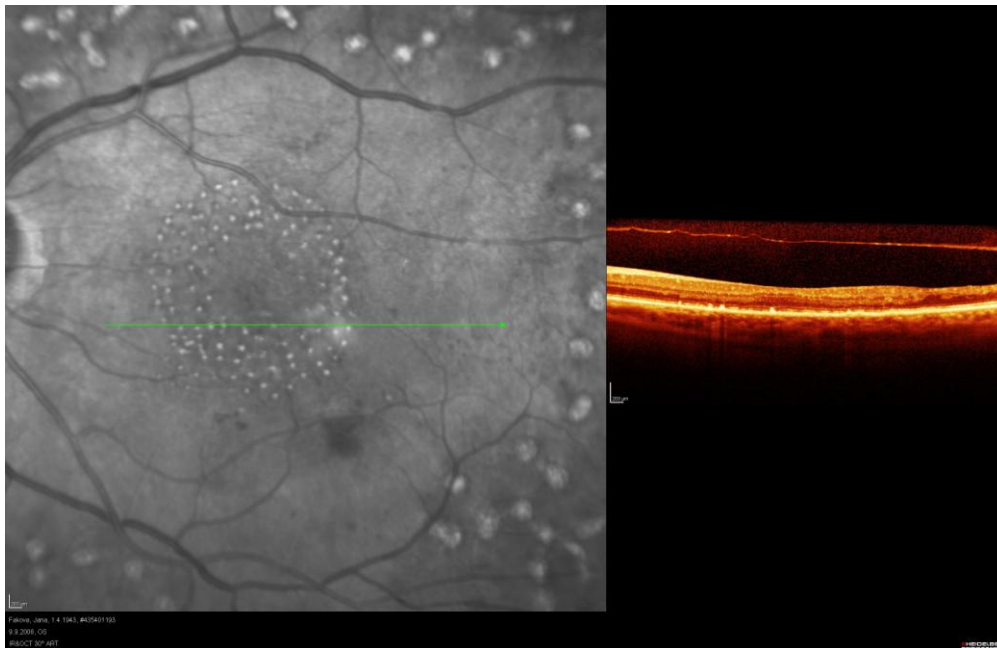
Obr. 31 Pacientka č. 5 s regresí PDR po provedení ošetření typu PRP 1 na pravém oku



Obr. 32 Pacientka č. 5 s regresí PDR po ošetření typu PRP 4 na levém oku



Obr. 33 Pacientka č. 5 – detail provedení makulární mřížky – barevné foto fundu



Obr. 34 Pacientka č. 5 – detail provedení makulární mřížky – OCT.



Obr. 35 Pacientka č. 8 s částečnou regresí hemoragie a NVE na pravém oku



Obr. 36 Pacientka s částečnou regresí hemoragie a NVE na levém oku



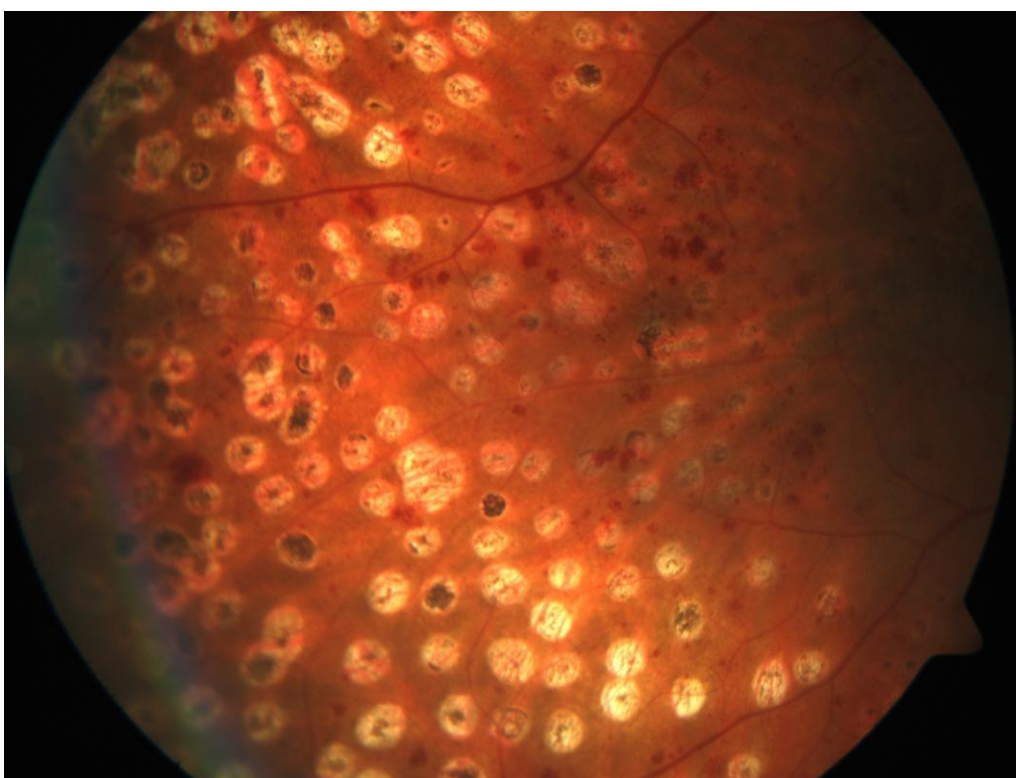
Obr. 37 Pacient č. 12 s PDR a přítomností NVE na pravém oku



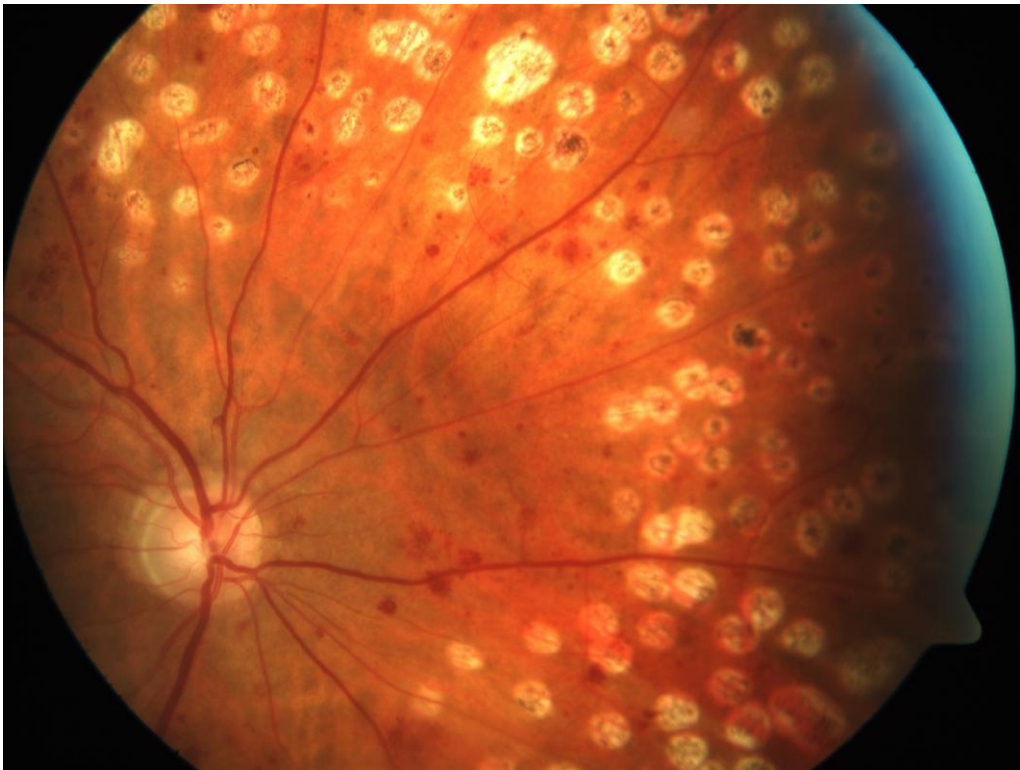
Obr. 38 Pacient č. 12 s PDR na levém oku



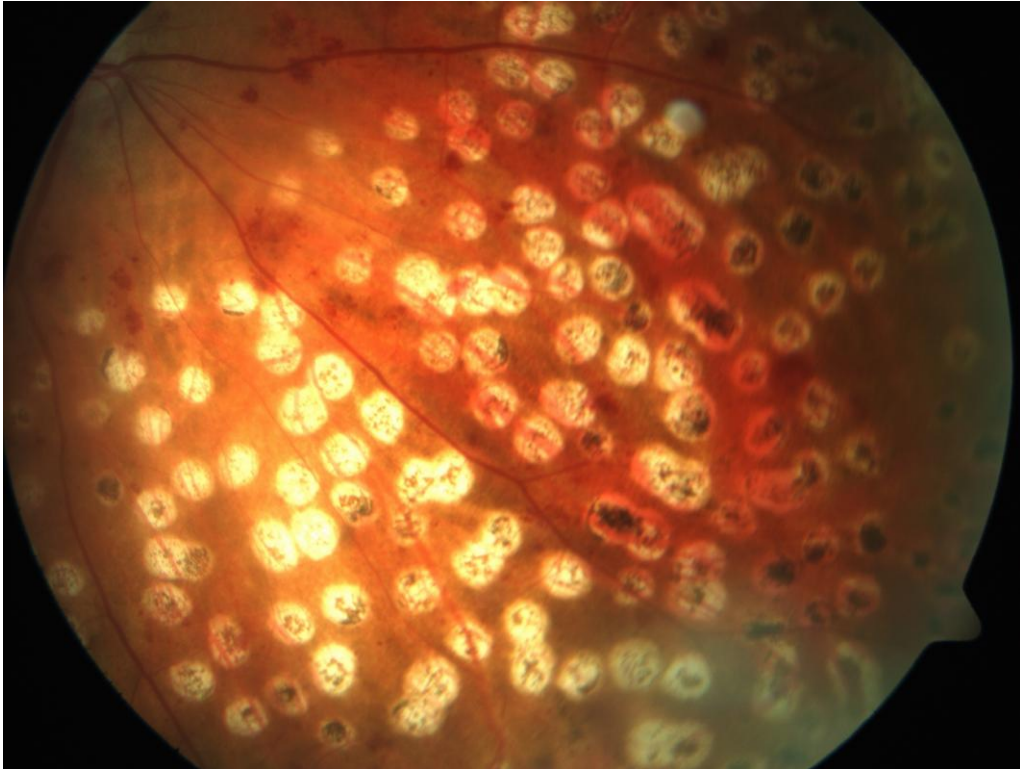
Obr. 39 Pacient č. 12 s kompletní regresí po provedení PRP typu 4 na pravém oku



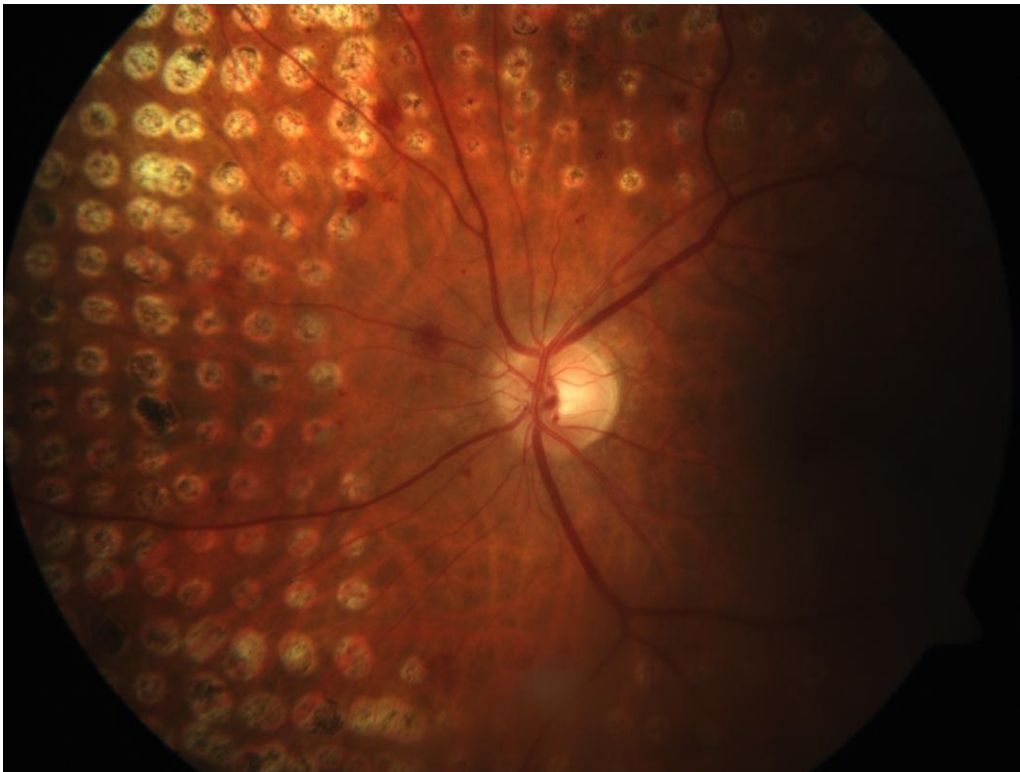
Obr. 40 Pacient č. 12 s kompletní regresí po provedení PRP typu 4 na pravém oku – zobrazena temporální periferie



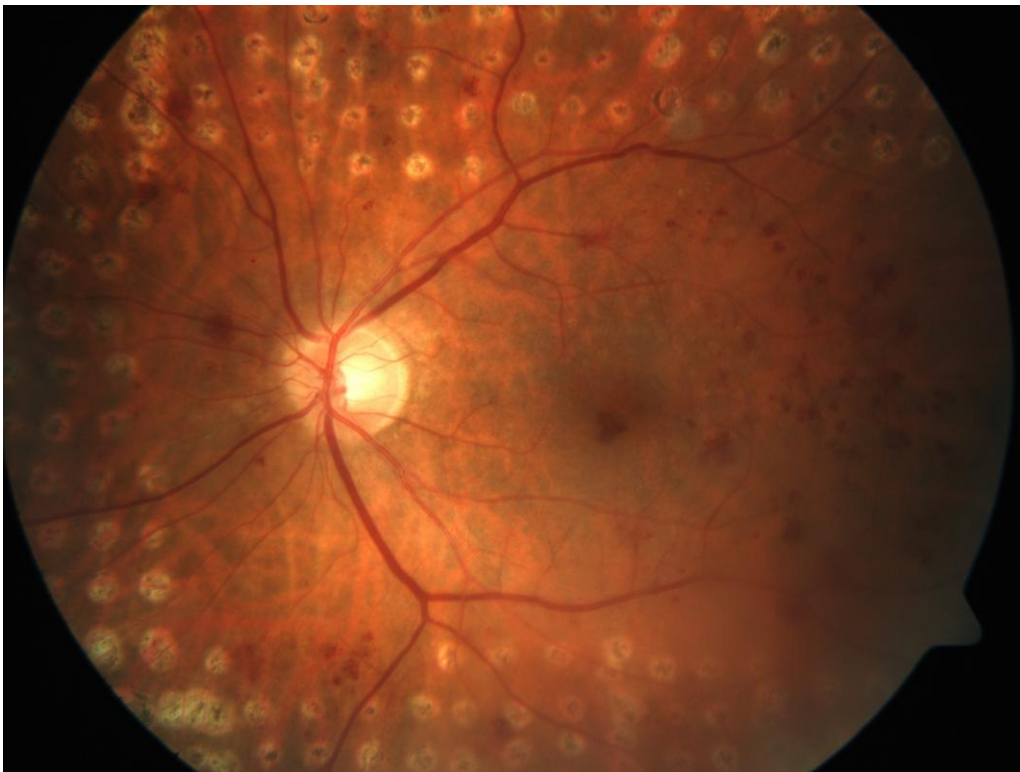
Obr. 41 Pacient č. 12 s kompletní regresí po provedení PRP typu 4 na pravém oku – zobrazen horní nasální kvadrant



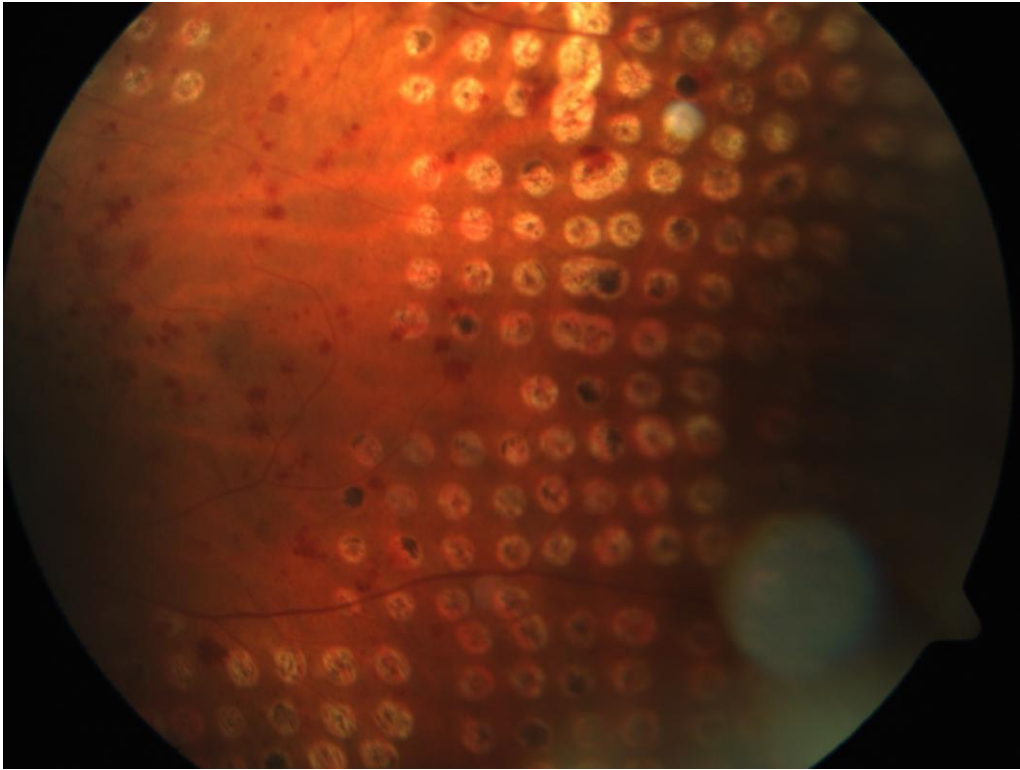
Obr. 42 Pacient č. 12 s kompletní regresí po provedení PRP typu 4 na pravém oku – zobrazen dolní nasální kvadrant



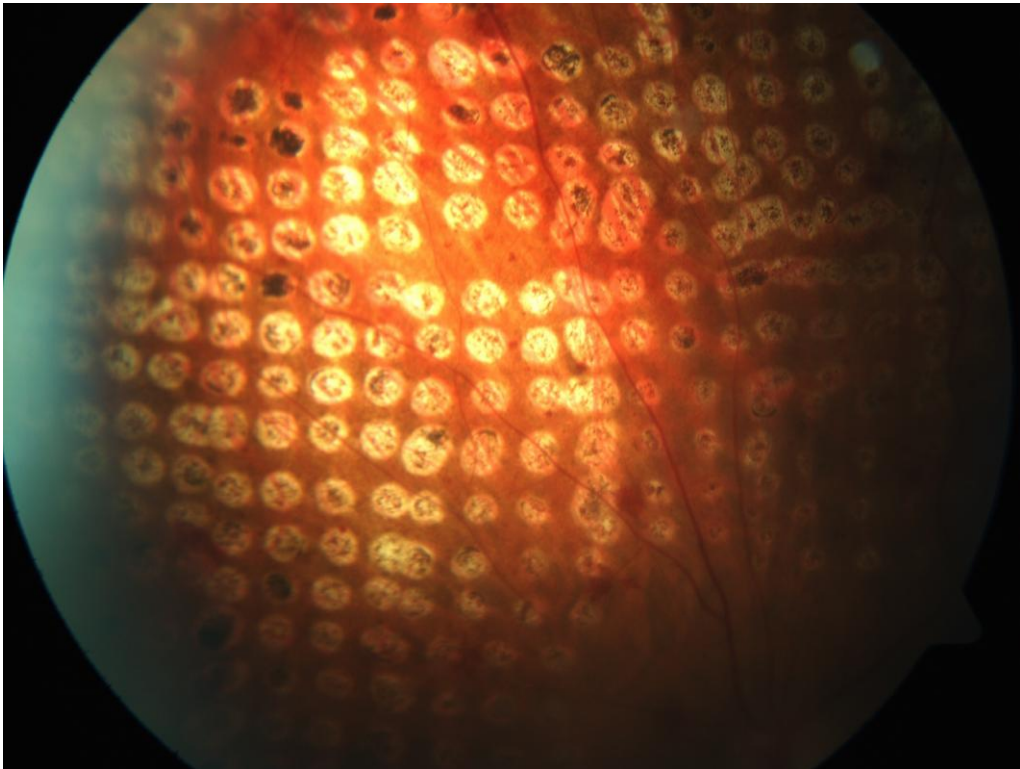
Obr. 43 Pacient č. 12 s kompletní regresí po provedení PRP typu 1 na levém oku



Obr. 44 Pacient č. 12 s kompletní regresí po provedení PRP typu 1 na levém oku



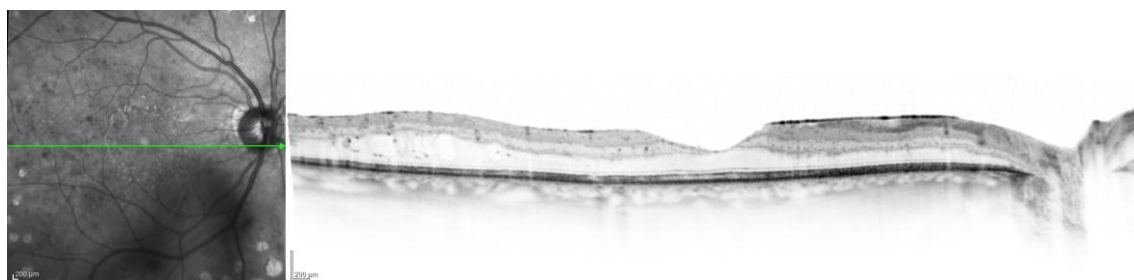
Obr. 45 Pacient č. 12 s kompletní regresí po provedení PRP typu 1 na levém oku – zobrazena temporální periferie



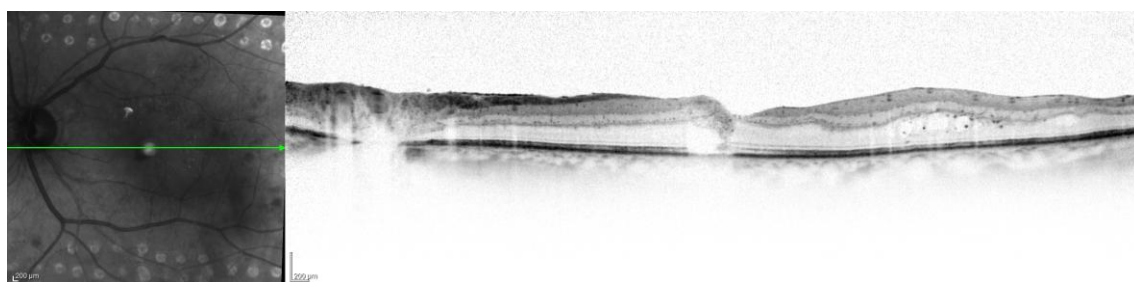
Obr. 46 Pacient č. 12 s kompletní regresí po provedení PRP typu 1 na levém oku – zobrazen horní nasální kvadrant



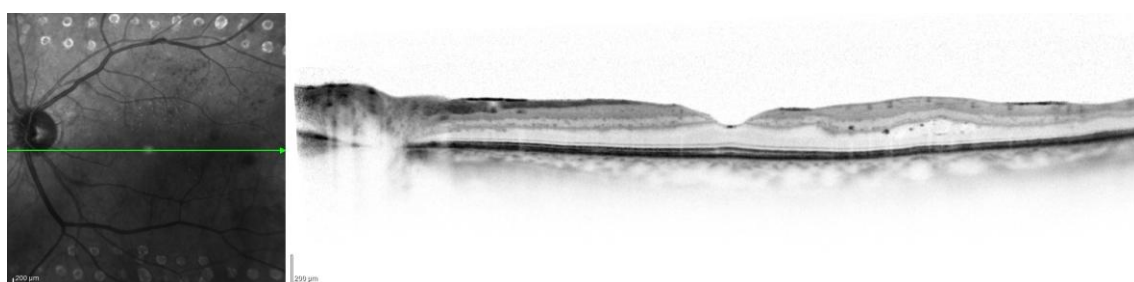
Obr. 47 Pacient č. 12 ihned po ošetření makuly na pravém oku – patrný DME



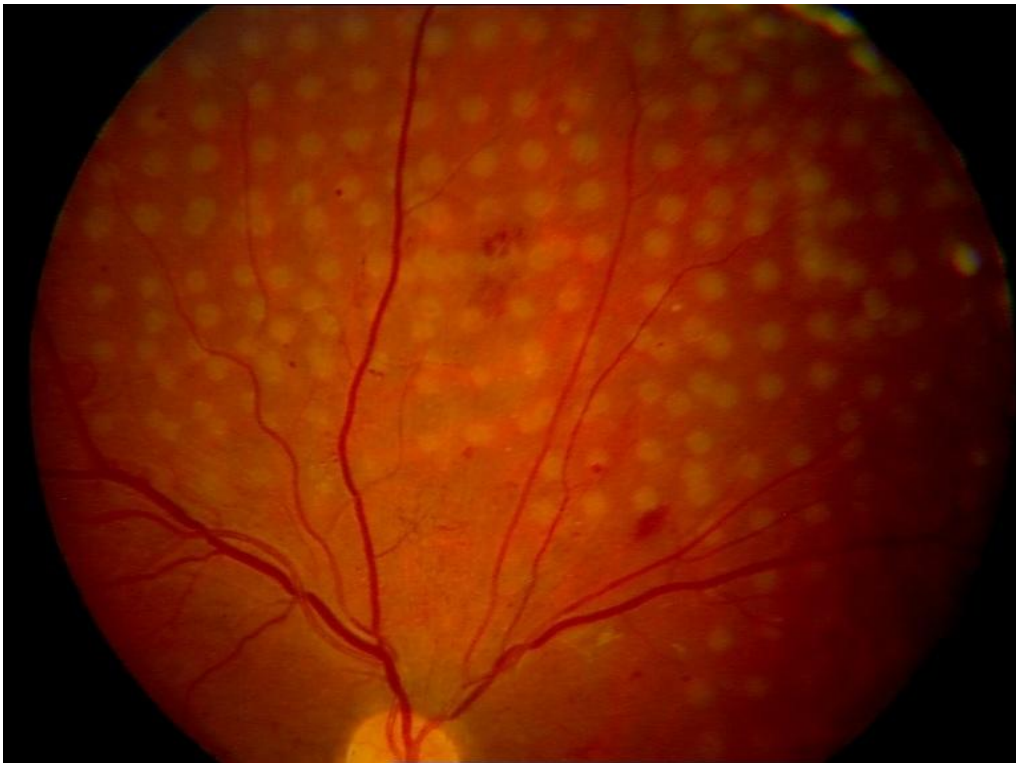
Obr. 48 Pacient č. 12 4 měsíce po ošetření makuly na pravém oku – patrná regrese DME



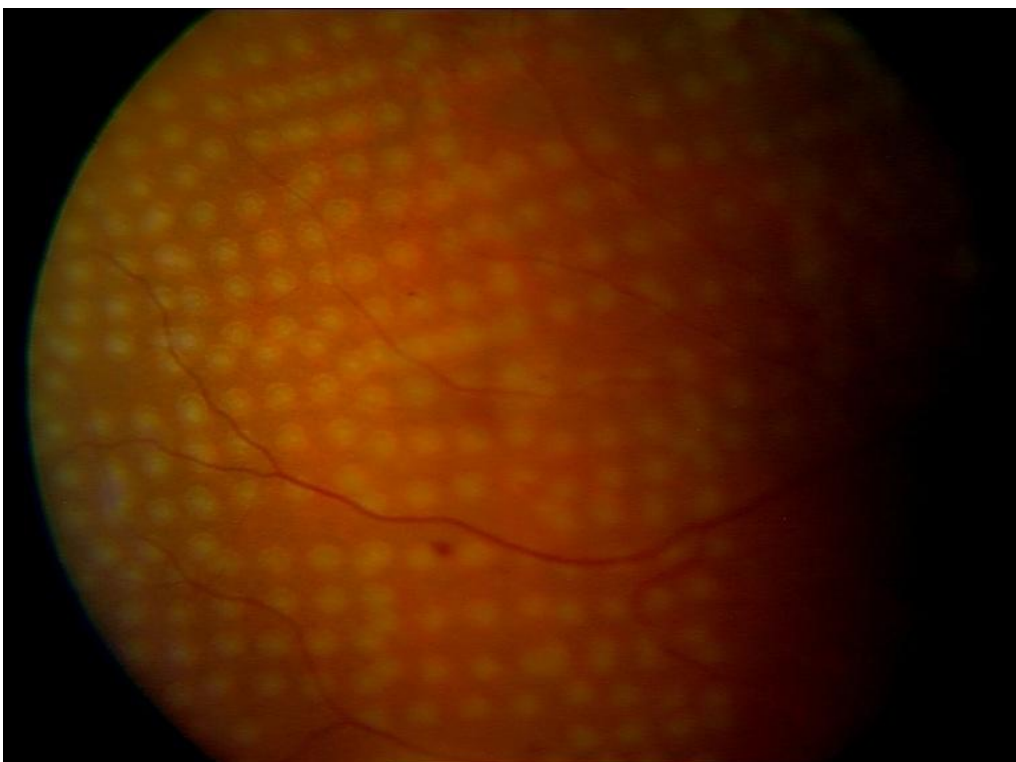
Obr. 49 Pacient č. 12 před ošetřením makuly na levém oku – patrný DME



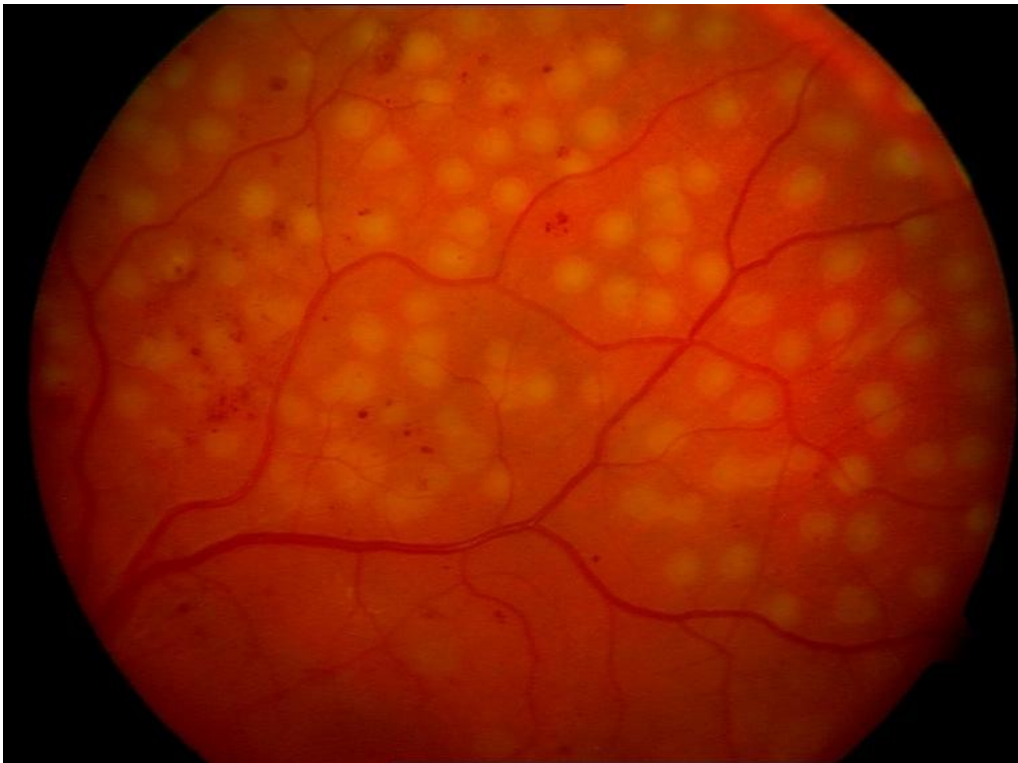
Obr. 50 Pacient č. 12 4 měsíce po ošetření makuly na levém oku – patrná regrese DME



Obr. 51 Pacient č. 17 ihned po ošetření typem PRP 1 – pravé oko – zobrazen horní nasální kvadrant



Obr. 52 Pacient č. 17 ihned po ošetření typem PRP 1 – pravé oko – zobrazen horní temporální kvadrant



Obr. 53 Pacient č. 17 ihned po ošetření typem PRP 4 – levé oko – zobrazen horní temporální kvadrant



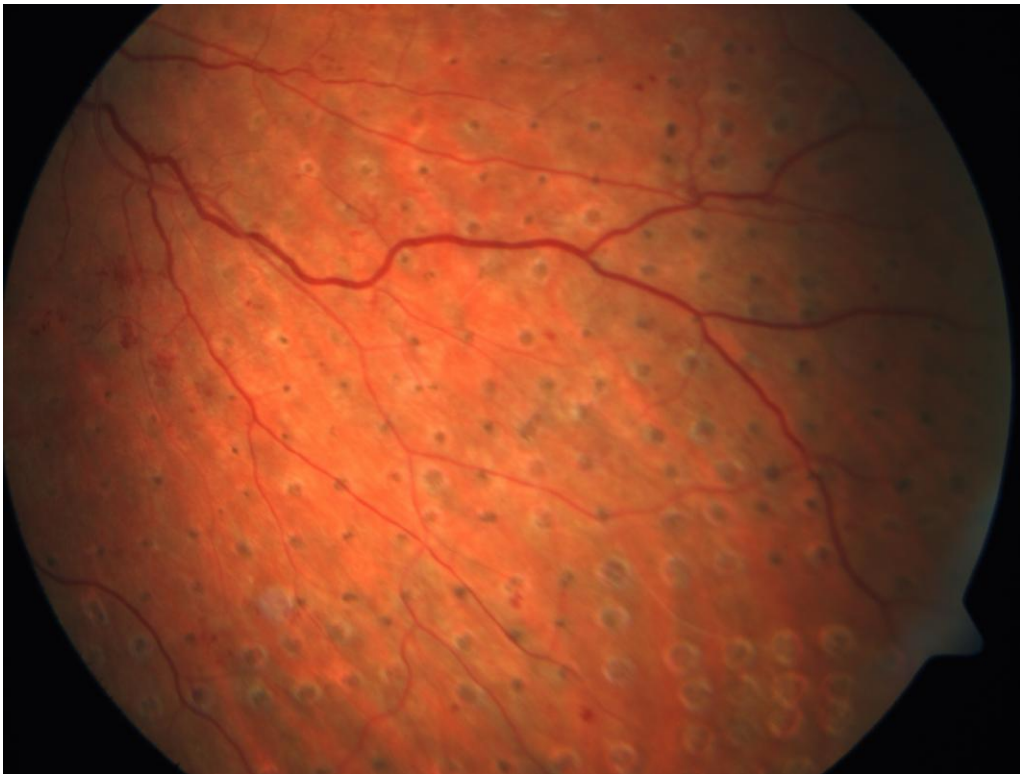
Obr. 54 Pacient č. 17 ihned po ošetření typem PRP 4, zároveň patrné stopy v makule 1 týden po provedení makulární mřížky na levém oku



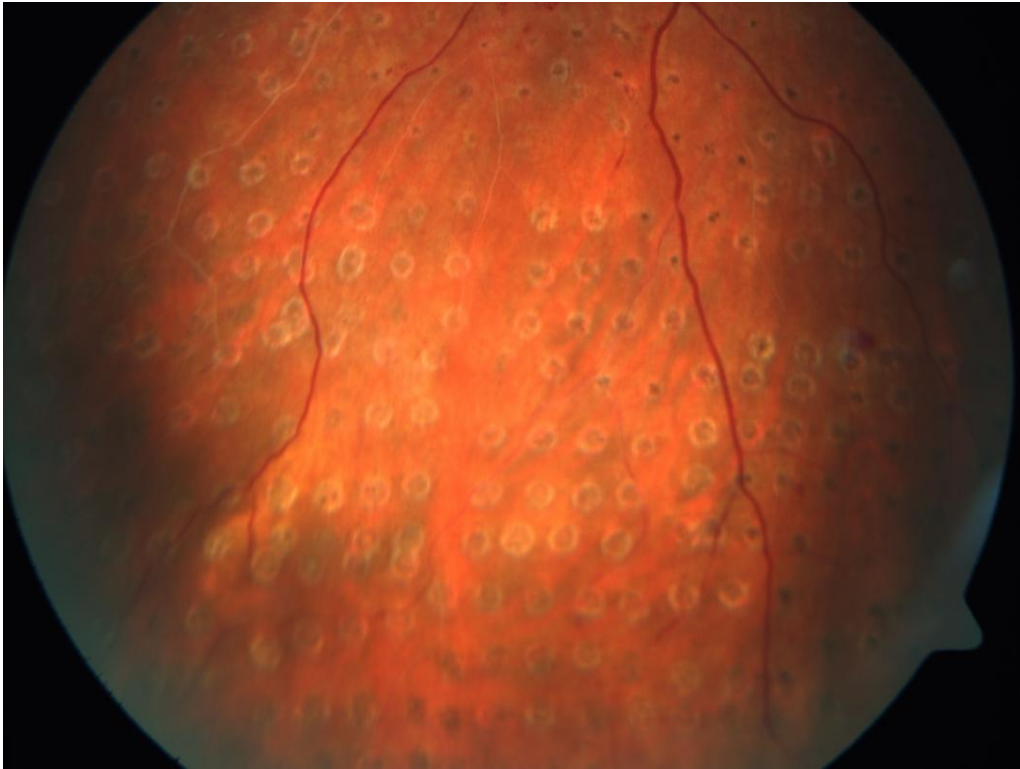
Obr. 55 Pacient č. 17 ihned po provedení ošetření typem PRP 4, zároveň patrné laserové stopy 2 týdny po ošetření – horní nasální kvadrant na levém oku



Obr. 56 Pacient č. 20 s nedostatečnou regresí PDR 4 měsíce po provedení ošetření typem PRP 1



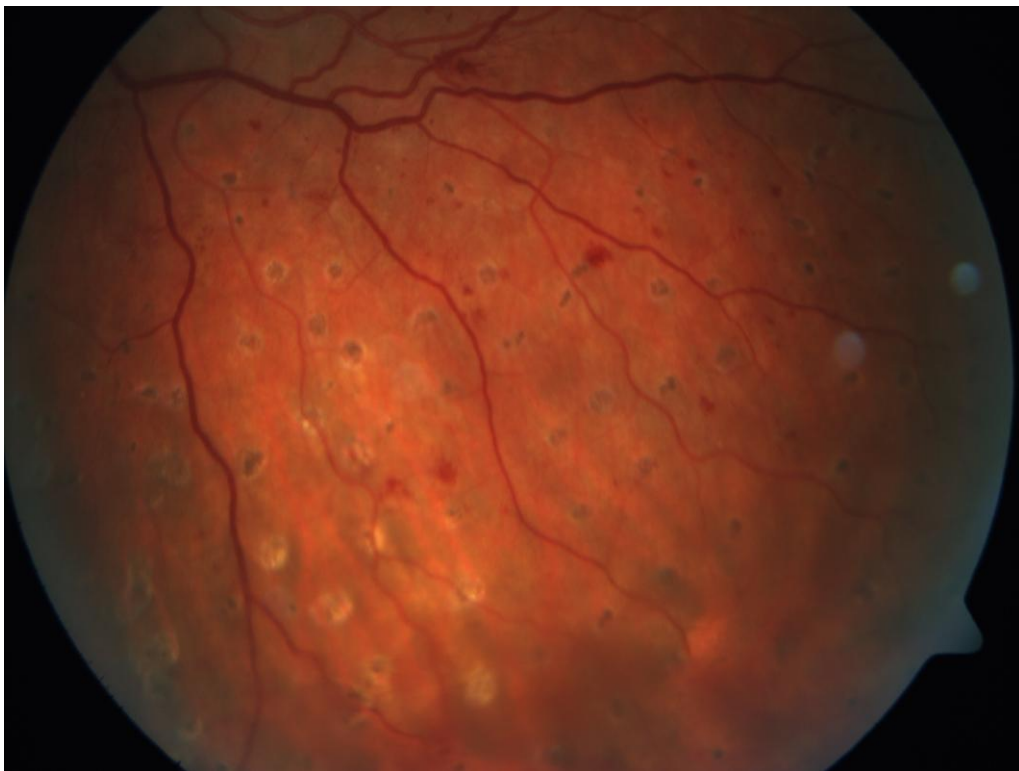
Obr. 57 Pacient č. 20 s nedostatečnou regresí PDR 4 měsíce po provedení ošetření PRP typem 1 –
zobrazen dolní nasální kvadrant pravého oka



Obr. 58 Pacient č. 20 s nedostatečnou regresí PDR 4 měsíce po provedení ošetření PRP typem 1 –
zobrazen dolní temporální kvadrant pravého oka



Obr. 59 Pacient č. 20 s částečnou regresí PDR 4 měsíce po provedení ošetření PRP typem 4



Obr. 60 Pacient č. 20 s částečnou regresí PDR 4 měsíce po provedení ošetření PRP typem 4 – dolní temporální kvadrant levého oka



Obr. 61 Pacient č. 23 s PDR a DME bez vysoce rizikových znaků před ošetřením – pravé oko



Obr. 62 Pacient č. 23 s PDR a DME bez vysoce rizikových znaků před ošetřením – levé oko



Obr. 63 Pacient č. 23 6 měsíců po ošetření PRP typem 1 a makulární mřížkou – pravé oko



Obr. 64 Pacient č. 23 s progresí PDR 12 měsíců po ošetření PRP typem 1 a makulární mřížkou – pravé oko



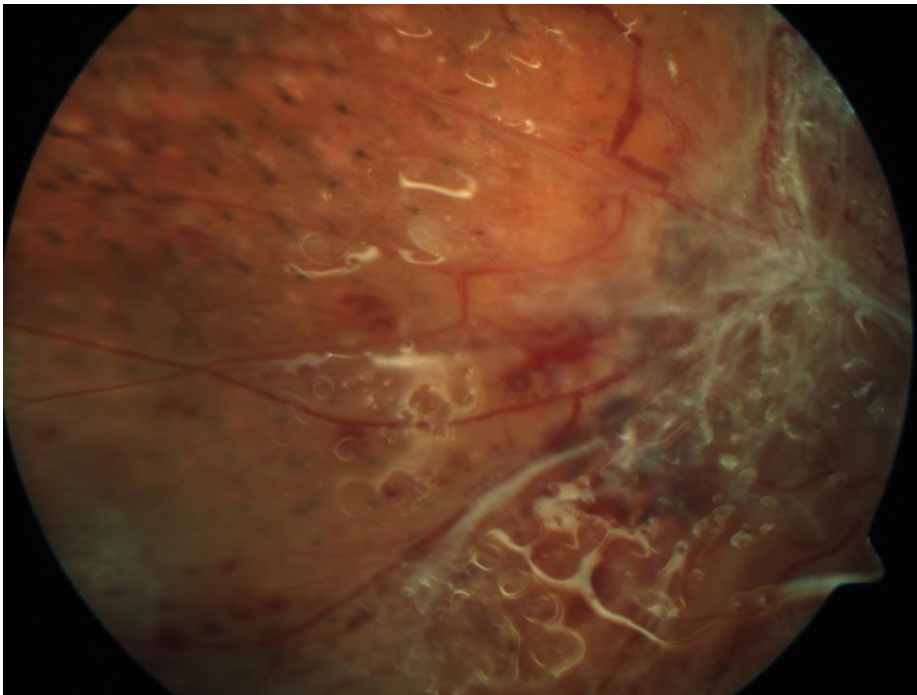
Obr. 65 Pacient č. 23 s progresí PDR 12 měsíců po ošetření PRP typem 4 a makulární mřížkou – levé oko



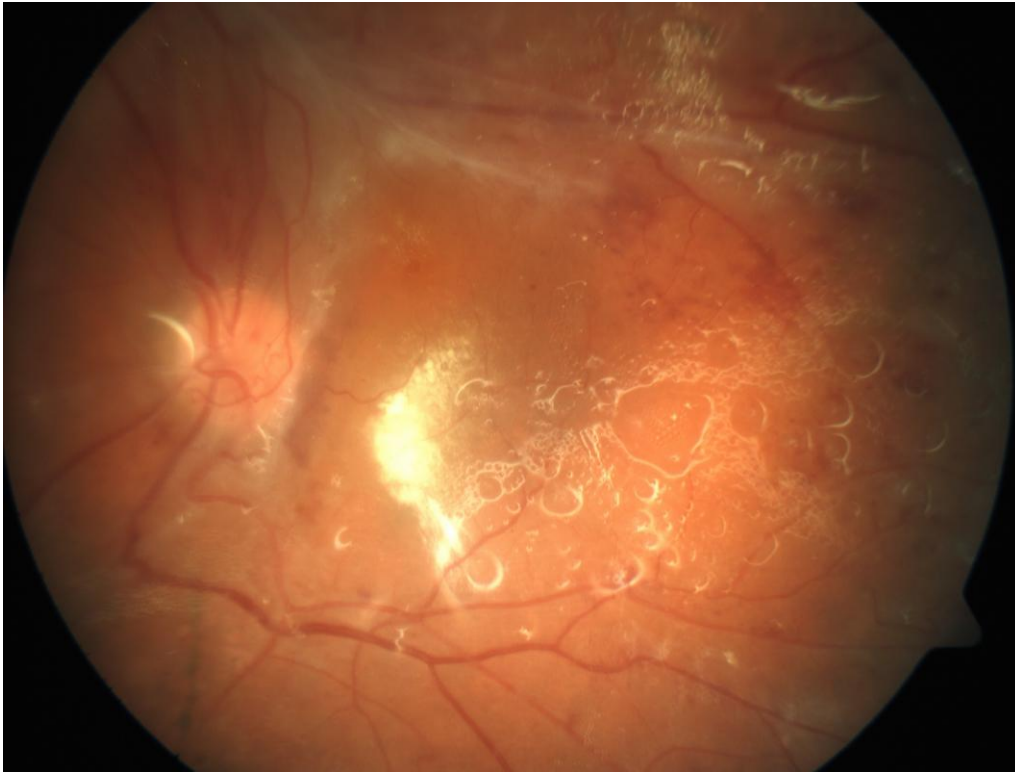
Obr. 66 Pacient s progresí PDR 12 měsíců po ošetření PRP typem 4 – levé oko



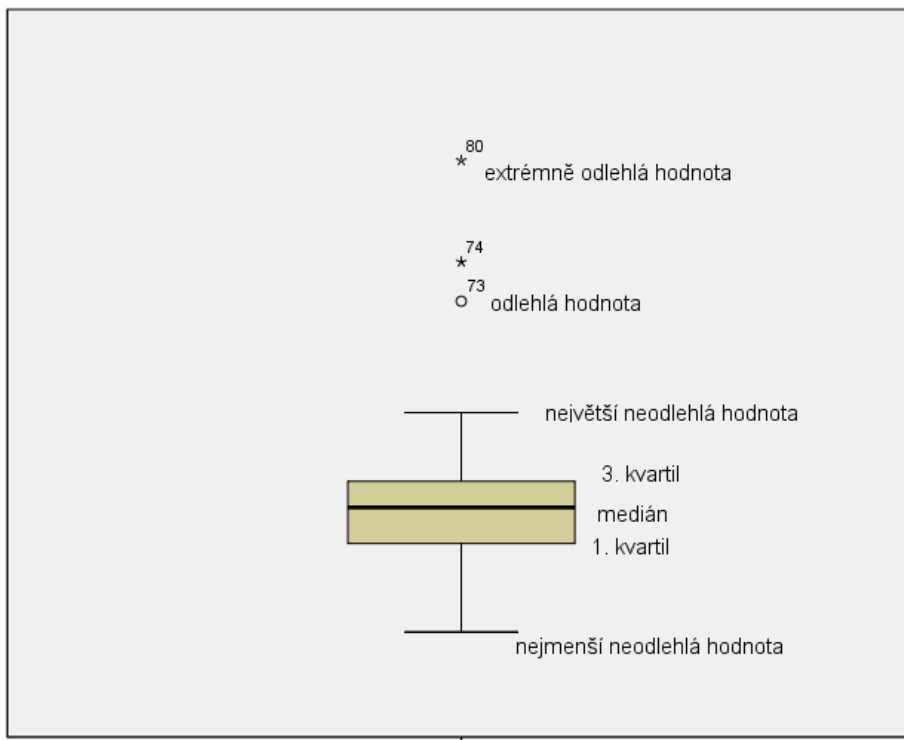
Obr. 67 Přítomnost vysoce rizikové PDR u pacientky č. 9 před léčbou – pravé oko



Obr. 68 Selhání léčby a selhání operační léčby u pacientky č. 9 12 měsíců po léčbě PRP typem 1 na pravém oku – zobrazena nasální periferie



Obr. 69 Selhání léčby a selhání operační léčby u pacientky č. 9 12 měsíců po léčbě PRP typem 4 na levém oku



Obr. 70 Vysvětlivky ke krabicovým grafům